

SYNTHÈSE DE COMPOSÉS TRICYCLIQUES PAR RÉACTION DE DIELS-  
ALDER TRANSANNULAIRE SUR DES TRIÈNES MACROCYCLIQUES  
CTT ET TCC DIVERSEMENT FONCTIONNALISÉS

par

RICO LAVOIE

mémoire présenté au Département de chimie  
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DES SCIENCES  
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, avril 1997



National Library  
of Canada

Acquisitions and  
Bibliographic Services

395 Wellington Street  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

Bibliothèque nationale  
du Canada

Acquisitions et  
services bibliographiques

395, rue Wellington  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

*Your file Votre référence*

*Our file Notre référence*

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

0-612-26585-4

**À Henri**

**À Lucia**

**Voici le résultat d'une des étapes  
de mon ascension personnelle  
réalisé grâce au goût du travail que  
vous avez si bien su me donner.**

**Rico Lavoie**

## SOMMAIRE

Ce mémoire décrit, dans un premier temps, la synthèse d'un macrocycle triénique à quatorze membres CTT contenant un diénophile activé par un groupement triisopropylsilyloxy ainsi que les résultats expérimentaux de la réaction de Diels-Alder transannulaire sur ce macrocycle. Dans un deuxième temps, la synthèse d'un macrocycle triénique à quatorze membres CTT contenant un diénophile activé par un groupement cétone est décrite suivie des résultats expérimentaux de la réaction de Diels-Alder transannulaire sur ce macrocycle. Finalement, une nouvelle méthode de synthèse énantiosélective de tricycles TAT applicable dans l'élaboration de produits naturels tels les cassaines et les phytocassanes est décrite. L'étape clé de cette synthèse est un transfert d'hydrogène intramoléculaire sur un époxyde chiral.



## REMERCIEMENTS

Je désire d'abord remercier le professeur Pierre Deslongchamps qui m'a permis de m'intégrer à son excellente équipe de recherche. Sa grande disponibilité, sa patience, sa persévérance ainsi que l'intérêt porté à mon projet ont contribué fortement à maintenir mon intérêt à la recherche tout au long de mes études graduées.

La réalisation de ce projet aurait, sans aucun doute, été plus difficile sans l'atmosphère de camaraderie et la collaboration de mes compagnes et compagnons de laboratoire. Parmi eux, je voudrais souligner, de façon particulière, la contribution de mes amis Luc Ouellet, Louis Barriault ainsi que Guillaume Bélanger.

Je tiens à remercier les techniciens qui ont permis la réalisation de ce projet et en particulier Normand Pothier pour la RMN, Gaston Boulay pour la spectroscopie de masse et Marc Drouin pour la cristallographie rayon-X.

Je voudrais aussi remercier le professeur Yves Dory pour l'aide technique et ses prédictions théoriques. Je voudrais, de plus, remercier Marie-Marthe Leroux pour son dévouement et sa grande disponibilité.

Et finalement, je désire remercier les membres de ma famille pour leur soutien et leurs encouragements et principalement ma conjointe Anick pour sa patience, son soutien moral et son amour.

À chacune des personnes concernées; MERCI DU FOND DU COEUR!

## TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	iii
REMERCIEMENTS .....	iv
TABLE DES MATIÈRES.....	v
LISTE DES SCHÉMAS .....	viii
LISTE DES TABLEAUX .....	x
LISTE DES FIGURES .....	xi
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	xii
INTRODUCTION .....	1
0.1 LES CASSAÏNES ET LES PHYTOCASSANES.....	1
0.2 LA CYCLOADDITION DE DIELS-ALDER.....	3
0.3 DESCRIPTION DU PROJET .....	5
 CHAPITRE 1.....	7
SYNTHÈSE DU MACROCYCLE CTT (8).....	7
1.1 RÉTROSYNTHÈSE.....	7
1.2 SYNTHÈSE DU DIÈNE .....	7
1.3 SYNTHÈSE DU DIÉNOPHILE .....	10
1.4 SYNTHÈSE DU TRIÈNE ACYCLIQUE CTT .....	14
1.5 MACROCYCLISATION .....	16
1.6 DIELS-ALDER TRANSANNULAIRE .....	19
1.7 PREUVE DE STRUCTURE.....	22
 CHAPITRE 2.....	25
SYNTHÈSE DU MACROCYCLE (9).....	25
2.1 RÉTROSYNTHÈSE.....	25
2.2 SYNTHÈSE DU DIÉNOPHILE .....	27
2.3 COUPLAGE.....	29

2.4 APPROCHE PAR LA CHLOROCÉTONE .....	29
2.5 MACROCYCLISATION PAR LA CHLOROCÉTONE .....	31
2.6 APPROCHE PAR LE CHLORURE ALLYLIQUE .....	34
2.7 MACROCYCLISATION PAR LE CHLORURE ALLYLIQUE .....	36
2.8 DIELS-ALDER TRANSANNULAIRE .....	36
2.8.1 DIELS-ALDER TRANSANNULAIRE CATALYSÉ .....	38
2.8.2 DIELS-ALDER TRANSANNULAIRE ÉNANTIOSÉLECTIF .....	41
CHAPITRE 3 .....	43
SYNTHÈSE DU TRICYCLE TSC (65) .....	43
3.1 RÉTROSYNTHÈSE .....	43
3.2 SYNTHÈSE DE L'IODURE VINYLIQUE .....	43
3.3 APPROCHE PAR L'ALDOL ASYMÉTRIQUE .....	43
3.4 APPROCHE VIA LES ÉPOXYDES .....	48
3.4.1 OUVERTURE D'ÉPOXYDE PAR LES HYDRURES .....	48
3.4.2 OUVERTURE D'ÉPOXYDE PAR LES ACIDES DE LEWIS .....	50
3.4.3 OUVERTURE D'ÉPOXYDE PAR TRANSFERT D'HYDROGÈNE INTRAMOLÉCULAIRE .....	50
3.5 SYNTHÈSE DU STANNANE .....	57
3.6 COUPLAGE AU PALLADIUM .....	59
3.7 SYNTHÈSE DE LA CHLOROCÉTONE .....	59
3.8 MACROCYCLISATION .....	61
3.9 DIELS-ALDER TRANSANNULAIRE .....	64
3.10 DIELS-ALDER TRANSANNULAIRE CATALYSÉ .....	65
3.11 ÉPIMÉRISATION DU TRICYCLE TSC .....	68
3.12 PREUVE DE STRUCTURE .....	68
CONCLUSION .....	70

PARTIE EXPÉRIMENTALE CHAPITRE 1 .....	71
REMARQUES GÉNÉRALES .....	71
MODE OPÉRATOIRE .....	74
SYNTHÈSE DU DIÈNE .....	74
SYNTHÈSE DU DIÉNOPHILE .....	78
COUPLAGE .....	88
MACROCYCLISATION .....	93
DIELS-ALDER TRANSANNULAIRE .....	94
 PARTIE EXPÉRIMENTALE CHAPITRE 2 .....	 97
MODE OPÉRATOIRE .....	97
SYNTHÈSE DU DIÉNOPHILE .....	97
COUPLAGE .....	101
APPROCHE PAR LA CHLOROCÉTONE .....	102
MACROCYCLISATION DE LA CHLOROCÉTONE .....	107
APPROCHE PAR LE CHLORURE ALLYLIQUE .....	108
MACROCYCLISATION DU CHLORURE ALLYLIQUE .....	113
DIELS-ALDER TRANSANNULAIRE .....	114
 PARTIE EXPÉRIMENTALE CHAPITRE 3 .....	 116
MODE OPÉRATOIRE .....	116
SYNTHÈSE DE L'IODURE VINYLIQUE .....	116
SYNTHÈSE DU STANNANE .....	125
COUPLAGE AU PALLADIUM .....	127
SYNTHÈSE DE LA CHLOROCÉTONE .....	128
MACROCYCLISATION .....	136
DIELS-ALDER TRANSANNULAIRE .....	137
 ANNEXES .....	 139
BIBLIOGRAPHIE .....	202

## LISTE DES SCHÉMAS

SCHÉMA 1 .....	2
SCHÉMA 2 .....	5
SCHÉMA 3 .....	6
SCHÉMA 4 .....	8
SCHÉMA 5 .....	9
SCHÉMA 6 .....	11
SCHÉMA 7 .....	13
SCHÉMA 8 .....	15
SCHÉMA 9 .....	17
SCHÉMA 10 .....	18
SCHÉMA 11 .....	20
SCHÉMA 12 .....	23
SCHÉMA 13 .....	26
SCHÉMA 14 .....	28
SCHÉMA 15 .....	30
SCHÉMA 16 .....	32
SCHÉMA 17 .....	35
SCHÉMA 18 .....	37
SCHÉMA 19 .....	42
SCHÉMA 20 .....	44
SCHÉMA 21 .....	45
SCHÉMA 22 .....	47
SCHÉMA 23 .....	55
SCHÉMA 24 .....	56
SCHÉMA 25 .....	58
SCHÉMA 26 .....	60
SCHÉMA 27 .....	62

SCHÉMA 28 .....	63
SCHÉMA 29 .....	67

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau #1	Différents essais de la réaction de Diels-Alder transannulaire sur le macrocycle <b>8</b> .....	21
Tableau #2	Conditions de différents essais de macrocyclisation du triène <b>49</b> en macrocycle <b>46</b> .....	33
Tableau #3	Conditions et rendements de différents essais de la réaction de Diels-Alder transannulaire du macrocycle <b>9</b> .....	38
Tableau #4	Conditions et rendements des différents essais de la réaction de Diels-Alder transannulaire catalysée sur le macrocycle <b>9</b> .....	40
Tableau #5	Différents essais d'ouverture d'époxyde par des hydrures .....	49
Tableau #6	Différents essais d'ouverture d'époxyde par des acides de Lewis .....	51
Tableau #7	Conditions et rendements des différents essais de la réaction d'ouverture d'époxyde <b>89</b> par transfert d'hydrogène intramoléculaire .....	53
Tableau #8	Conditions et rendements de différents essais de la réaction de Diels-Alder transannulaire sur le macrocycle <b>66</b> .....	64
Tableau #9	Conditions et rendements de différents essais de la réaction de Diels-Alder transannulaire activée sur le macrocycle <b>66</b> .....	66
Tableau #10	Méthode de préparation des solvants anhydres utilisés .....	71
Tableau #11	Abréviations utilisées pour déterminer les multiplicités .....	73

## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1.	Exemple de réaction de Diels-Alder activée.....	4
FIGURE 2.	Exemple de réaction de Diels-Alder énantiosélective .....	4
FIGURE 3.	Rayon-X du tétracycle <b>44</b> démontrant clairement la stéréochimie CAC aux jonctions de cycles A-B et B-C.....	24
FIGURE 4.	Rayon-X du tricycle <b>65</b> démontrant clairement la stéréochimie TSC aux jonctions de cycle A-B et B-C .....	69



## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AcOH	Acide acétique
Ac	CH <sub>3</sub> CO-
APTS	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique
Å	Angström
Bu	Butyle
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
c	Concentration
C	Carbone
°C	Degré Celcius
CAC	<i>Cis-anti-cis</i>
Conc.	Concentré
COSY	Corrolated spectroscopy
CTT	<i>Cis-trans-trans</i>
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octane
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undéc-7-ène
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfert
DHP	3,4-Dihydro-2H-pyrane
DIBAL	Hydrure de diisobutylaluminium
(-)-DIPT	Diisopropyl D-tartrate
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	Diméthylaminopyridine
DME	Ethylène glycol diméthyl éther
DMF	N,N-diméthylformamide
E	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
ee	Excès énantiomérique
EE	Éthylvinyle éther

éq.	Équivalent
Et	Éthyle
g	Gramme
h	Heure
H	Proton
Hz	Hertz
IR	Infrarouge
J	Constante de couplage
KHMDS	bis(Triméthylsilyl)amidure de potassium
LiAlH <sub>4</sub>	Hydruure d'aluminium et de lithium
M	Molaire
M <sup>+</sup>	Masse ionisée
mg	Milligramme
µg	Microgramme
MHz	Mégahertz
min	Minute
mL	Millilitre
mmol	Millimole
µmol	Micromole
MOMO	Éther méthoxyméthylé
MOPO	Éther (1-méthoxy)isopropoxylé
MsCl	Chlorure de méthanesulfonyle
m.s.	Molecular sieves
N	Normale
NMO	Oxyde de N-méthylmorpholine
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
O <sub>3</sub>	Ozone
<i>p</i>	Para
Piv	Pivaloate

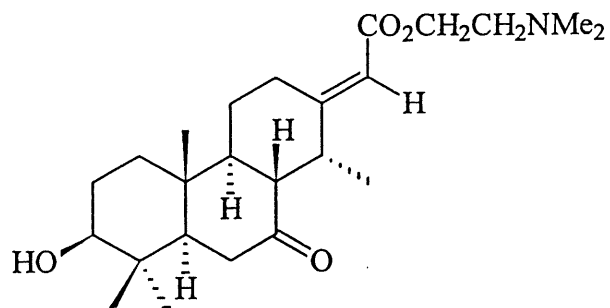
ppm	Partie par million
PPTS	<i>p</i> -Toluènesulfonate de pyridinium
PMB	<i>p</i> -Méthoxybenzyle
Red-Al	Hydruure de bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium de sodium
RMN	Résonance magnétique nucléaire
R <sub>f</sub>	Rapport frontal de migration
SM	Spectre de masse
<i>t</i>	<i>Tert</i>
TAS-F	Difluorotriméthylsilicate de tris(diméthylamino)sulfonium
TAT	<i>Trans-anti-trans</i>
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBHP	<i>t</i> -Butyl hydroperoxyde
TBS	<i>t</i> -butyldiméthylsilyl
TBSOTf	<i>t</i> -butyldiméthylsilyl trifluorométhanesulfonate
TCC	<i>Trans-cis-cis</i>
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyranyle
TIPS	Triisopropylsilyl
TIPSOTf	Triisopropylsilyl trifluorométhanesulfonate
TPAP	Tétrapropylammonium perruthénate (VII)
TSC	<i>Trans-syn-cis</i>
Yb(fod) <sub>3</sub>	tris(6,6,7,7,8,8,8-Heptafluoro-2,2diméthyl-3,5-octanedionato)ytterbium

## INTRODUCTION

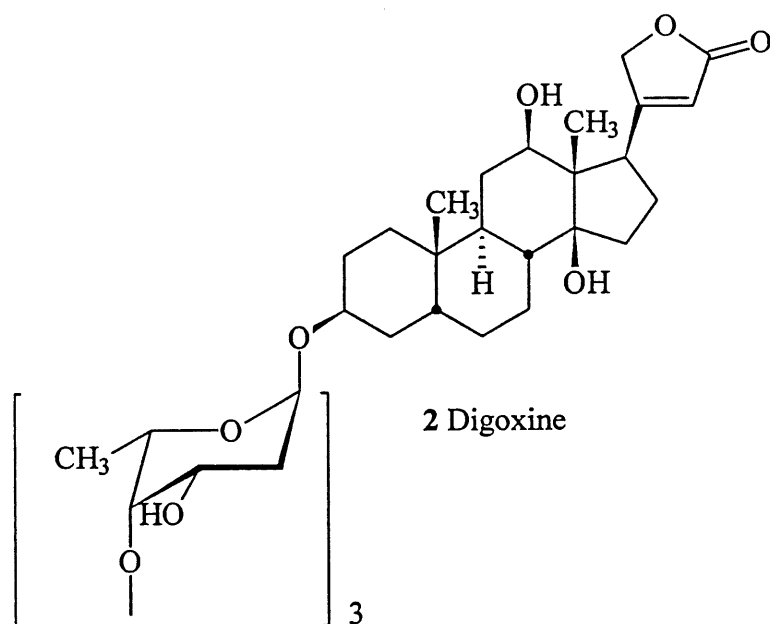
La chimie organique est la branche de la science qui cherche à répondre à des questions comme celles-ci: de quoi les substances sont-elles faites; de quelle façon leurs propriétés se rattachent-elles à leur composition; de quelle manière réagissent-elles entre elles? Le chimiste organicien s'intéresse à ces questions non seulement parce qu'il est appelé à fabriquer de nouveaux composés ou de nouveaux médicaments, mais également parce qu'il désire comprendre le monde qui l'entoure au niveau moléculaire. En chimie, les théories ont été si difficile à trouver, qu'il a fallu plus de quinze cents ans (1) pour en découvrir les véritables fondements et les anciens chimistes, c'est à dire les alchimistes, n'ont eu pour se guider qu'un mélange confus de vues basées sur l'analogie, ainsi que des imaginations vagues. Cependant, les chimistes ont réussi à constituer peu à peu les règles solides de leur science à l'aide de longues séries d'expériences, poursuivies et encouragées, de temps à autre, par le succès des applications industrielles et celles de la guerre. En ce qui concerne la synthèse de produits naturels, le chimiste se doit de bien comprendre les mécanismes, la réactivité et la sélectivité des différentes réactions qu'il doit déployer. Une fois établi, ce principe n'explique pas seulement les observations expérimentales, mais rend possible la prédiction du comportement chimique. En chimie, il n'a pas été facile de découvrir les véritables fondements de la science et de la construction des molécules. C'est donc dans cet axe général que se situe le travail décrit dans ce mémoire.

### 0.1 LES CASSAÏNES ET LES PHYTOCASSANES

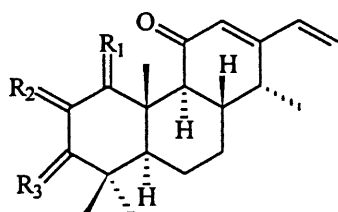
La principale activité biologique du diterpène cassaïne 1 (2) est l'inhibition de l'enzyme membranaire  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ATPase, responsable de l'équilibre ionique  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  du liquide intracellulaire. Cette inhibition peut augmenter la force de contraction du coeur (effet inotropique positif). Les cassaïnes et les glycosides cardiaques telle la digoxine 2 possèdent des propriétés biologiques et pharmaceutiques semblables. Il est suggéré que les cassaïnes agissent au niveau du même récepteur (3) que les digoxines tout en étant très différents au



1 Cassaïne



2 Digoxine



3 Phytocassane

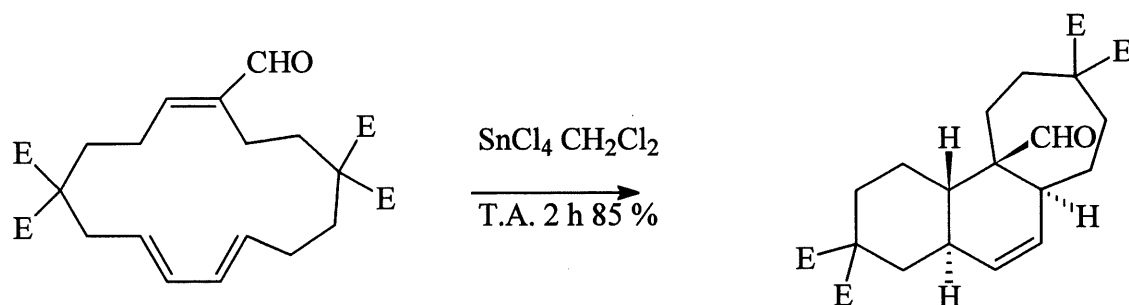
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	
H, H	α-H, β-OH	O	Phytocassane A
α-H, β-OH	α-H, β-OH	α-H, β-OH	Phytocassane B
α-H, β-OH	H, H	α-H, β-OH	Phytocassane C
H, H	O	α-H, β-OH	Phytocassane D

SCHÉMA 1

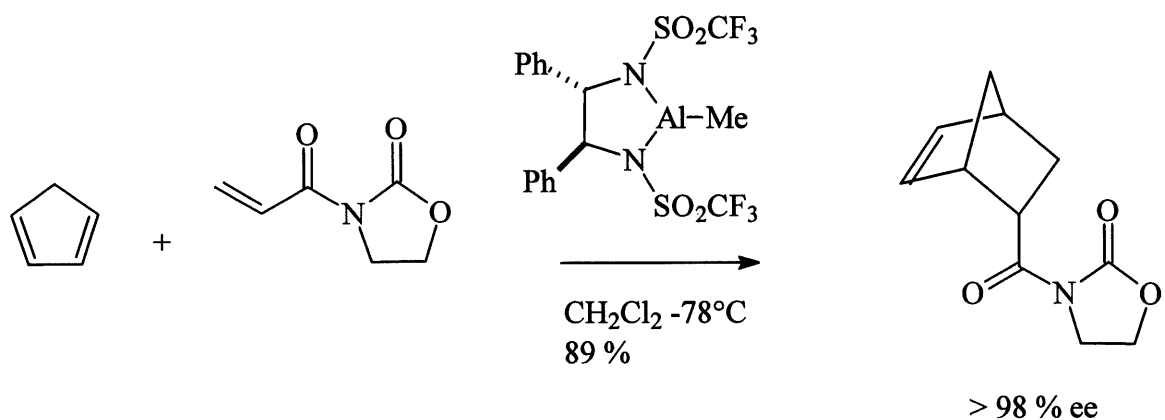
niveau de la structure. Malheureusement, la toxicité des cassaines est très élevée et souvent la dose thérapeutique correspond à la dose mortelle du sujet. D'un autre côté, les phytocassanes **3** possèdent des propriétés complètement différentes (4), ils sont surtout reconnus pour leur activité antifongique. Les phytocassanes sont des diterpènes de la famille des phytoalexines, tout comme les momilactones et ces composés sont retrouvés dans les graines et les feuilles de riz. Généralement, les phytocassanes sont produits par les végétaux lorsqu'ils sont soumis à des blessures ou des infections. L'intérêt porté à la synthèse d'analogues des cassaines et des phytocassanes est de trouver des analogues moins toxiques et plus performants.

## 0.2 LA CYCLOADDITION DE DIELS-ALDER

La cycloaddition de Diels-Alder est l'une des réactions les plus puissantes jusqu'à ce jour. Elle permet non seulement de fabriquer deux nouveaux liens carbone-carbone, mais elle permet également de contrôler les quatre nouveaux centres asymétriques formés. Le processus transannulaire de cette réaction comporte plusieurs atouts. Premièrement, ce processus impose une restriction conformationnelle de l'approche du diène et du diénophile qui est totalement absente au niveau intermoléculaire. Cette restriction limite les conformations possibles à l'état de transition. Donc, la stéréochimie des nouveaux centres stéréogéniques est contrôlée. Deuxièmement, la réaction de Diels-Alder transannulaire permet l'utilisation de diénophiles non activés qui sont peu réactifs. Par contre, cette réaction nécessite souvent une très haute température de réaction. Une façon de palier à ce problème est de fabriquer des diénophiles activés par des groupements activateurs de type alkoxy, formyle (5), et cétone, afin d'abaisser la température requise pour cette réaction (Figure 1). De plus, il a été démontré qu'il est possible de rendre la réaction de Diels-Alder énantiosélective (6). L'utilisation d'acides de Lewis chiraux sur les diénophiles activés peut donner des produits optiquement actifs dans de bons rendements (Figure 2).



**FIGURE 1. Exemple de réaction de Diels-Alder activée**



**FIGURE 2. Exemple de réaction de Diels-Alder énantiosélective**

Tel qu'illustré au schéma 2, les études réalisées dans notre laboratoire (7) ont démontré que la réaction de Diels-Alder transannulaire avec un macrocycle *trans-cis-cis* (TCC) à quatorze membres **4** donne uniquement le tricycle *trans-syn-cis* (TSC) **5**. De plus, il a été également démontré que la réaction de Diels-Alder transannulaire sur un triène macrocyclique *cis-trans-trans* (CTT) à quatorze membres **6**, donne uniquement le tricycle *cis-anti-cis* (CAC) **7**.

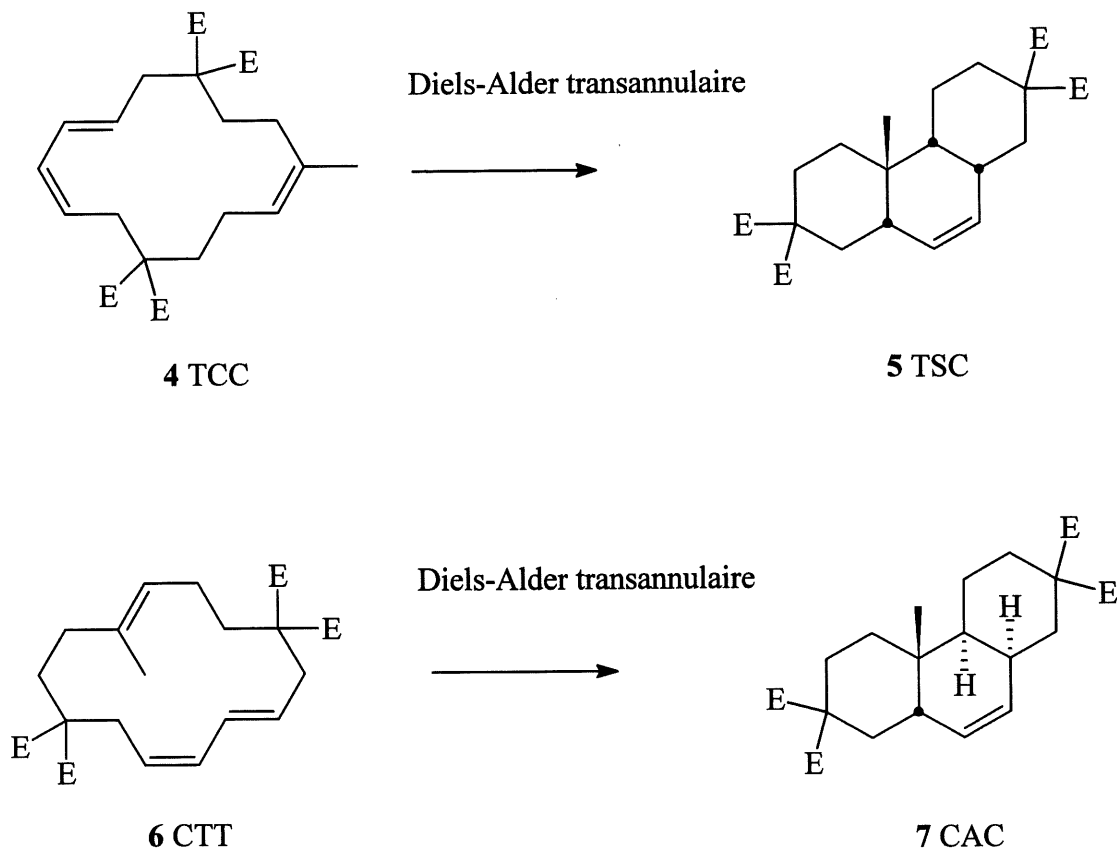


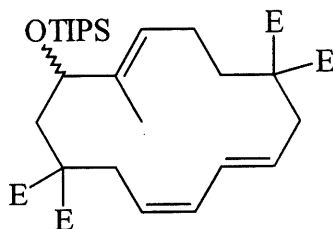
SCHÉMA 2

### 0.3 DESCRIPTION DU PROJET

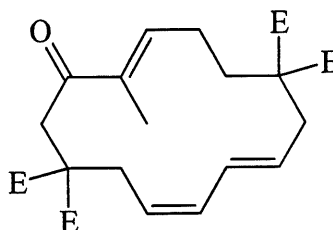
Mon projet de maîtrise s'inspire donc de ces résultats et se divise en trois volets. Le premier consiste à synthétiser un triène macrocyclique à quatorze membres **8** de géométrie *cis-trans-trans* (CTT), contenant un diénophile activé par un groupement triisopropylsilyloxy et d'étudier la réaction de Diels-Alder sur ce dernier. Le deuxième consiste à synthétiser un triène macrocyclique à quatorze membres **9** de géométrie *cis-trans-trans* (CTT) contenant un diénophile activé par un groupement cétone et étudier la réaction de Diels-Alder sur ce triène. En ce qui concerne le troisième volet, il consiste à synthétiser un triène macrocyclique à quatorze membres **10** de géométrie *trans-cis-cis* (TCC) diversement fonctionnalisé et



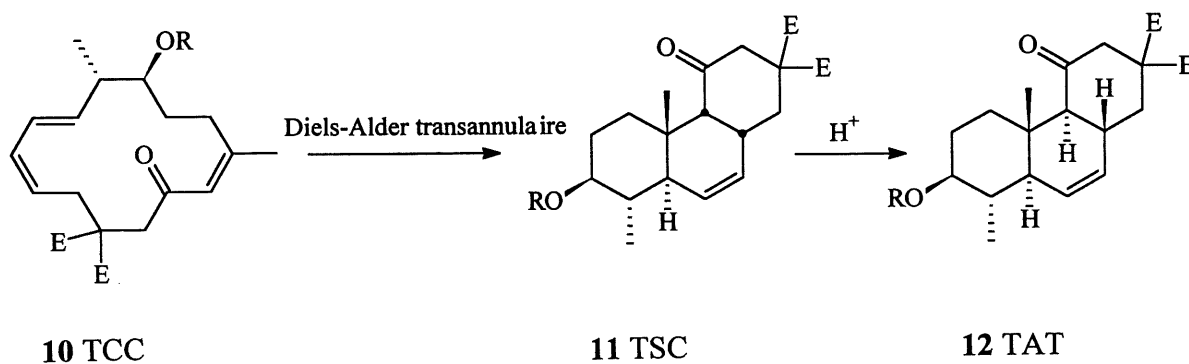
optiquement actif. La réaction de Diels-Alder transannulaire de ce triène macrocyclique devrait conduire au tricycle [6.6.6] de stéréochimie *trans-syn-cis* (TSC) **11**. L'épimérisation de ce tricycle en milieu acide devrait donner le tricycle *trans-anti-trans* (TAT) **12** qui est un précurseur avancé des cassaines et des phytocassanes.



**8 CTT**



**9 CTT**



**SCHEMA 3**

## CHAPITRE 1

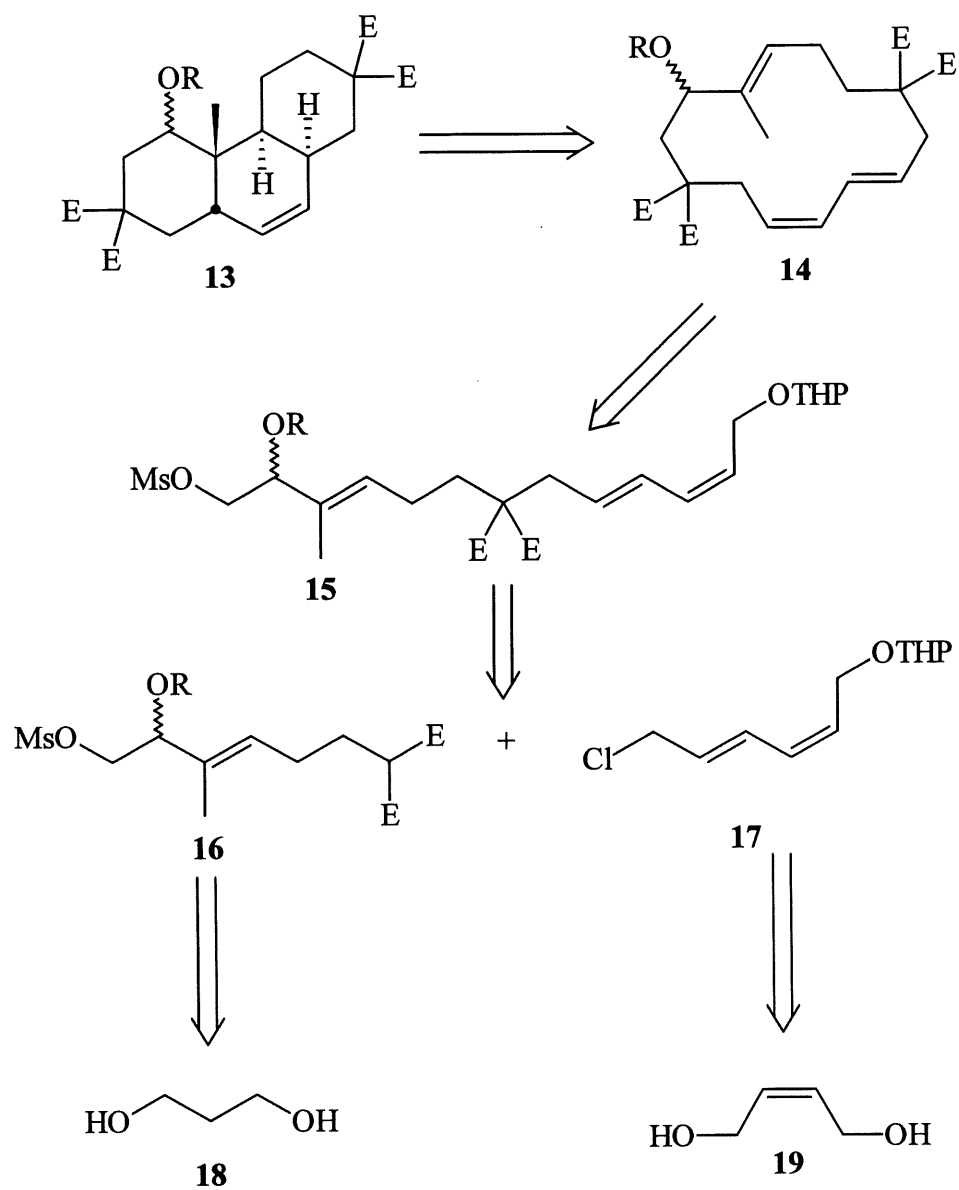
### SYNTHÈSE DU MACROCYCLE CTT (8)

#### 1.1 RÉTROSYNTHÈSE

La rétrosynthèse (schéma 4) est basée principalement sur les résultats obtenus dans notre laboratoire et en particulier ceux de Ndibwami (8) et ceux de Dallaire (9). En effet, Dallaire a déjà effectué la synthèse du macrocycle **14**. La réaction de Diels-Alder transannulaire de ce macrocycle a conduit à deux adduits tricycliques non identifiés. Dans le but de terminer cette étude, il a été envisagé de synthétiser un macrocycle semblable et d'étudier la réaction de Diels-Alder sur ce dernier. Le tricycle **13** pourrait être obtenu de la réaction de Diels-Alder transannulaire à partir du macrocycle **14**. Le macrocycle **14** pourrait provenir de la substitution nucléophile interne du chlorure par l'anion du diméthylmalonate. Le triène **15** pourrait être formé par couplage de l'unité diénophile **16** et de l'unité diène **17**. La synthèse du diénophile **16** pourrait débiter avec le propane-1,3-diol **18** disponible commercialement. De plus, la synthèse de l'unité diène pourrait débiter avec le (Z)-but-2-ène-1,4-diol (**19**) également disponible commercialement.

#### 1.2 SYNTHÈSE DU DIÈNE

La stratégie utilisée pour la synthèse du diène **17** (schéma 5) s'inspire des travaux réalisés par Ndibwami (8). La synthèse débute par la monoprotection (10) du (Z)-but-2-ène-1,4-diol (**19**) sous forme de dérivé tétrahydropyranylé en plaçant le diol en présence d'un excès de dihydropyrane suivi de l'ajout du catalyseur  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3\text{-SiO}_2$ . Le produit monoprotégé **20** est obtenu dans un rendement de 72 %. L'oxydation de l'alcool **20** par la méthode de Swern (11) donne l'aldéhyde **21** qui est utilisé à la réaction suivante sans être purifié. Il est très important de travailler à basse température et d'utiliser l'aldéhyde obtenu immédiatement après sa formation afin d'éviter l'isomérisation de la double liaison *cis* en double liaison *trans*.



R = Bn Dallaire  
 R = TIPS Lavoie

SCHÉMA 4

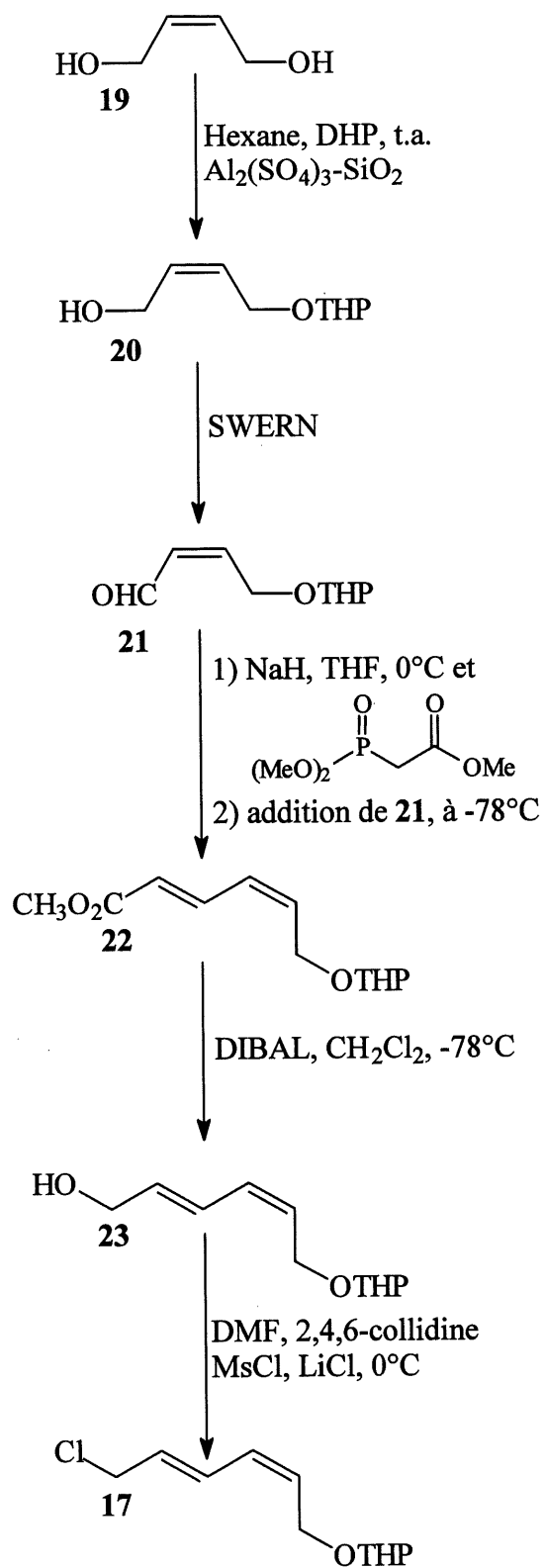


SCHÉMA 5

L'addition de l'aldéhyde **21** à une suspension d'hydruure de sodium et de triméthyl phosphonoacétate commercial (12) dans le tétrahydrofurane à -78°C donne l'ester diénique **22** avec un rendement de 75 % à partir de l'alcool **20**. L'agitation mécanique aide à améliorer le rendement de la réaction. La stéréochimie de la nouvelle liaison *trans* formée a été confirmée par l'analyse du spectre de résonance magnétique nucléaire de protons 300 MHz. La réduction de l'ester **22** avec l'hydruure de diisobutylaluminium (13) dans le dichlorométhane à -78°C conduit à l'alcool diallylique **23** avec 75 % de rendement. L'alcool **23** est traité avec le chlorure de méthane sulfonyle en présence de collidine et de chlorure de lithium dans le N,N-diméthylformamide (DMF) pour donner le chlorure diallylique **17** avec 97 % de rendement selon la méthode de Meyers (14). La synthèse du diène s'est effectuée en cinq étapes et ne comporte pas de séparation difficile.

### 1.3 SYNTHÈSE DU DIÉNOPHILE

La première stratégie de synthèse s'inspirait des travaux réalisés par Dallaire (9). En effet, Dallaire a synthétisé le diénophile **15** (schéma 4) en dix étapes. Mais les mauvais rendements de cette séquence, la mauvaise réactivité *cis-trans* du Wittig et la difficulté à changer les groupements protecteurs de cette séquence nous a forcé à changer de stratégie.

La nouvelle voie pour la synthèse du diénophile (schéma 6) s'effectue en dix étapes et comporte une séparation difficile. La monoprotection (15) du propane-1,3-diol (**18**) sous la forme de dérivé tétrahydropyranylé **24** est obtenue en plaçant un grand excès de diol en présence du dihydropyrane et de l'acide *p*-toluènesulfonique. Un mélange de diol, de produit monoprotégé et de diol diprotégé est obtenu et on peut facilement les séparer par chromatographie sur gel de silice. Le produit monoprotégé **24** est obtenu dans un rendement de 65 % et le diol **18** peut être récupéré et recyclé. L'oxydation de l'alcool **24** par la méthode de Swern (11) donne l'aldéhyde **25** avec un excellent rendement de 95 %. L'addition de l'aldéhyde **25** à une suspension d'hydruure de sodium et de triéthyl phosphonopropionate dans le tétrahydrofurane à la température ambiante conduit aux deux esters allyliques **26E** et **26Z**.

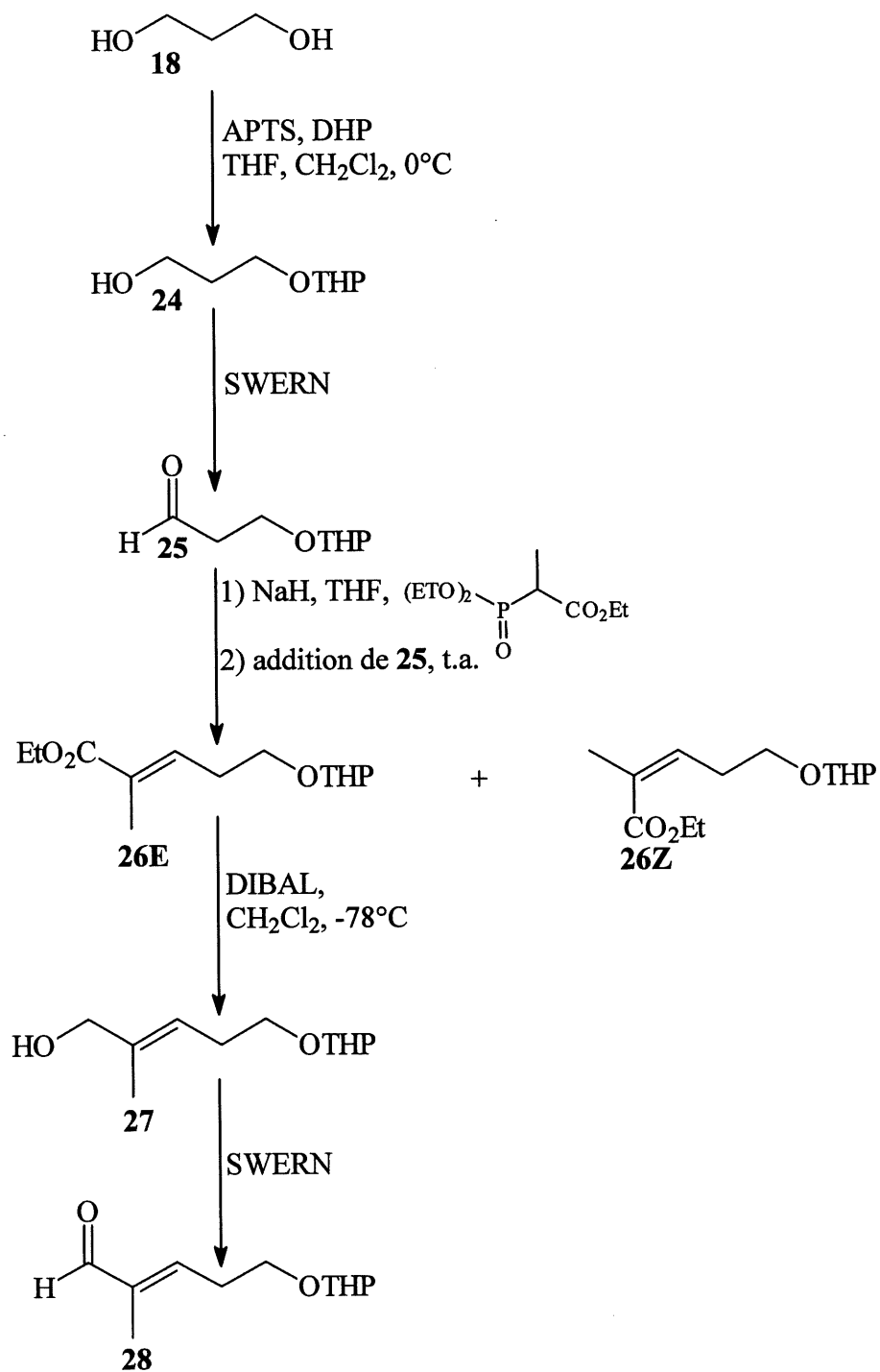


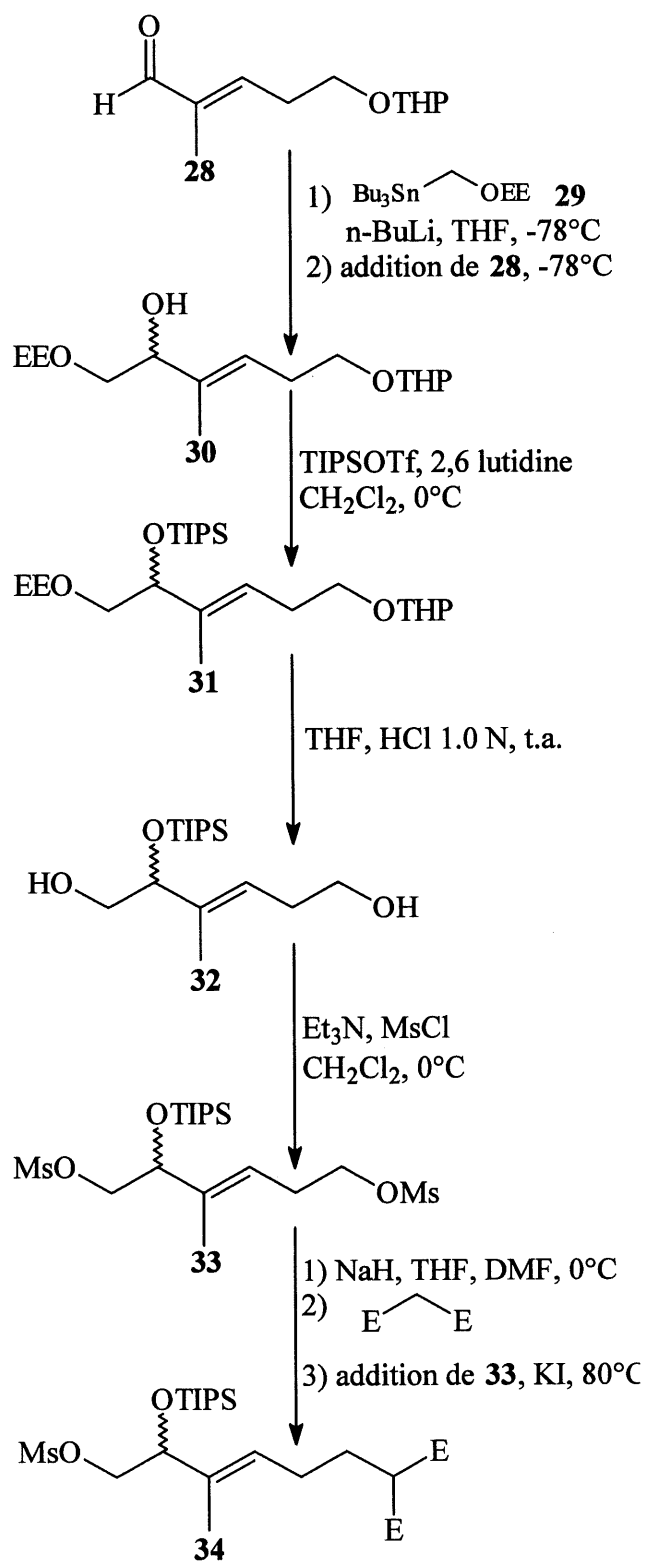
SCHÉMA 6

dans un rendement de 90 % selon la méthode de Horner-Emmons (12). Un mélange d'oléfines E:Z est obtenu dans un ratio de (4.7:1). La séparation des deux isomères sur colonne de gel de silice est assez difficile. Le produit le plus polaire **26E** est obtenu à 73 % après purification. La stéréochimie des deux produits **26E** et **26Z** a été confirmée par l'analyse du spectre de résonance magnétique nucléaire de protons 300 MHz.

La réduction de l'ester allylique **26E** avec l'hydruure de diisobutylaluminium (13) dans le dichlorométhane à -78°C conduit à l'alcool allylique **27** avec un rendement quantitatif. L'oxydation de l'alcool **27** par la méthode de Swern (11) donne l'aldéhyde allylique **28** (schéma 7) avec un rendement de 94 %. La même oxydation mais avec, cette fois-ci, le périodinane de Dess-Martin (16,17) a conduit à l'aldéhyde **28** avec un rendement de 97 %. Sur une grande quantité d'alcool, la méthode de Swern est conservée étant donné le coût élevé et le danger de fabriquer le périodinane de Dess-Martin. Le couplage de l'aldéhyde **28** avec le stannane **29** (18) en présence de butyllithium dans le tétrahydrofurane à -78°C permet, en une étape, d'homologuer l'aldéhyde d'un carbone et d'un alcool protégé avec un rendement de 95 %. La stéréochimie de l'alcool **30** n'est pas contrôlée et donne un mélange racémique de diastéréoisomères. L'alcool libre **30** est protégé sous forme d'éther silylé à l'aide du triisopropylsilyl trifluorométhanesulfonate (19) en présence de 2,6-lutidine dans le dichlorométhane à 0°C pour donner 99 % d'éther silylé **31**.

À ce stade-ci, les résultats de Dallaire (9) ont démontré que la position en  $\alpha$  de l'éther silylé était beaucoup plus difficile à alkyler que l'autre extrémité. Ces résultats démontrent clairement qu'il pourrait être possible d'effectuer une monoalkylation avec l'anion du diméthylmalonate du côté le moins encombré stériquement sur le dimésylate **33**.

D'après ces résultats, le composé **31** subit la déprotection (20) simultanée de l'éthoxy éthyl acétal et du tétrahydropyranyl acétal à l'aide de l'acide chlorhydrique 1.0 N dans le tétrahydrofurane pour donner le diol **32** dans un rendement de 82 %. Le diol **32** est traité avec le chlorure de méthanesulfonyle (21) et la triéthylamine à 0°C pour donner le dimésylate **33** avec un excellent rendement de 95 %. Comme prévu antérieurement, le dimésylate **33** subit la



### SCHÉMA 7



monosubstitution nucléophile par l'anion du diméthylmalonate généré avec l'hydruire de sodium pour donner le diénophile **34** avec 92 % de rendement. Dans la réaction d'alkylation, l'iodure a été préparé *in situ* avec l'iodure de potassium. Aucune trace de diiodure ou de produit dialkylé n'a été décelée.

## 1.4 SYNTHÈSE DU TRIÈNE ACYCLIQUE CTT

La synthèse du triène CTT est réalisée de façon convergente par le couplage du diénophile *trans* **34** et du diène *cis-trans* **17**. Le couplage s'effectue par une alkylation de l'anion du malonate du diénophile **34** généré par le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDs) avec le chlorure du diène **17** pour donner le triène **35** avec 73 %. Pour cette même réaction, Dallaire (9) avait obtenu 65 % de rendement en utilisant l'hydruire de sodium (NaH). La substitution de l'hydruire de sodium (NaH) par le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDs) s'est avérée judicieuse.

Il faut maintenant ajouter un autre connecteur malonate et transformer l'éther tétrahydropyranylé en chlorure pour se rapprocher du macrocycle **8**. Le mésylate **35** est additionné à une suspension d'hydruire de potassium, de diméthylmalonate, d'éther couronne (18-CROWN-6) et d'iodure de potassium et le mélange est chauffé à 100°C durant 12 h. Les conditions d'alkylation sévères et peu communes permettent d'isoler le tétraester **36** avec 80 % de rendement. L'hydrolyse de l'éther tétrahydropyranylé (**15**) dans l'isopropanol et le *p*-toluène sulfonate de pyridinium (PPTS) donne l'alcool diallylique **37** avec un très bon rendement de 98 %. La transformation de l'alcool **37** en chlorure **38** peut s'effectuer de plusieurs façons. La méthode de Meyers (14) est longue (6 h) et ne se complète pas (86 % de rendement). Par contre, la méthode de Schreiber (22) est très rapide et très efficace. La chloruration s'effectue dans le tétrahydrofurane à -20°C en utilisant la triphénylphosphine (2 éq.) et l'hexachloroacétone (1 éq.) pour donner le chlorure **38**. La réaction est complétée en 10 min et donne 96 % de rendement. Il est important de purifier le chlorure même s'il est très

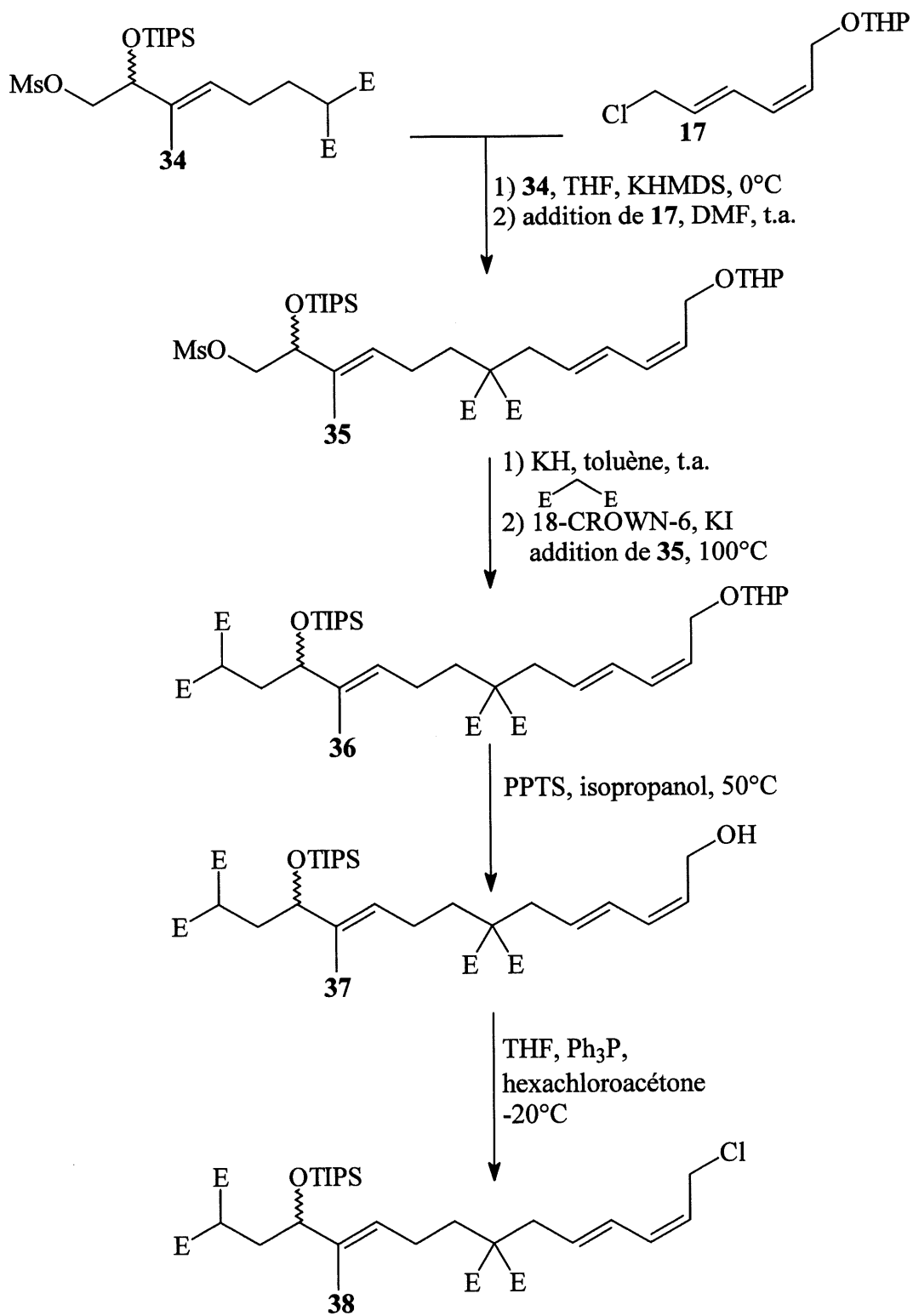


SCHÉMA 8

sensible sur la silice car la triphénylphosphine et l'hexachloroacétone nuisent à la macrocyclisation subséquente.

## 1.5 MACROCYCLISATION

Les conditions de macrocyclisation sont celles décrites par Lamothe (23) et Dallaire (9) pour les macrocycles *cis-trans-trans* à 14 membres. Pour ce faire, une solution de chlorure **38** est additionnée très lentement sur une période de 6 h à l'aide d'une pompe seringue à une solution contenant du carbonate de césium en suspension. La réaction se fait en milieu très dilué, la concentration finale étant de  $1.7 \times 10^{-3}$  M. La température de réaction se situe entre 80 et 85°C. Plusieurs choix de solvants s'offrent à nous. Le mélange de solvant tétrahydrofurane et N,N-diméthylformamide (DMF) (1:1) donne de bons rendements de macrocyclisation (60 %). Mais l'extraction finale du macrocycle est difficile, compte tenu du point d'ébullition élevé du DMF. Ce mélange de solvants est donc rejeté. Par contre, l'acétonitrile donne d'aussi bons résultats de macrocyclisation; des rendements variant de 57 à 71 % de macrocycle **8** sont obtenus et l'isolation du macrocycle se fait sans problème. Aucun produit de dimérisation n'a été isolé.

Le macrocycle **8** est donc un précurseur de synthèse pour la réaction de Diels-Alder sur le macrocycle **9** possédant un diénophile activé par un groupement cétone. Il serait très intéressant d'étudier la réaction de Diels-Alder transannulaire sur le macrocycle **9** avec des acides de Lewis. La déprotection de l'alcool silylé (24) du macrocycle **8** n'a pas donné l'alcool libre prévu. Nous avons obtenu plutôt le produit cyclisé sous forme de lactone **40**, avec 95 % de rendement. Plusieurs tentatives d'ouverture du groupement lactone ont été effectuées sans aucun succès (schéma 10). D'autres essais de réduction des malonates du composé **8** en tétraol **42** ont été effectués sans plus de succès. La synthèse du macrocycle **9**, contenant un diénophile activé par un groupement cétone, devra être réalisée par une autre voie. Cette synthèse sera décrite au chapitre 2 de ce mémoire.

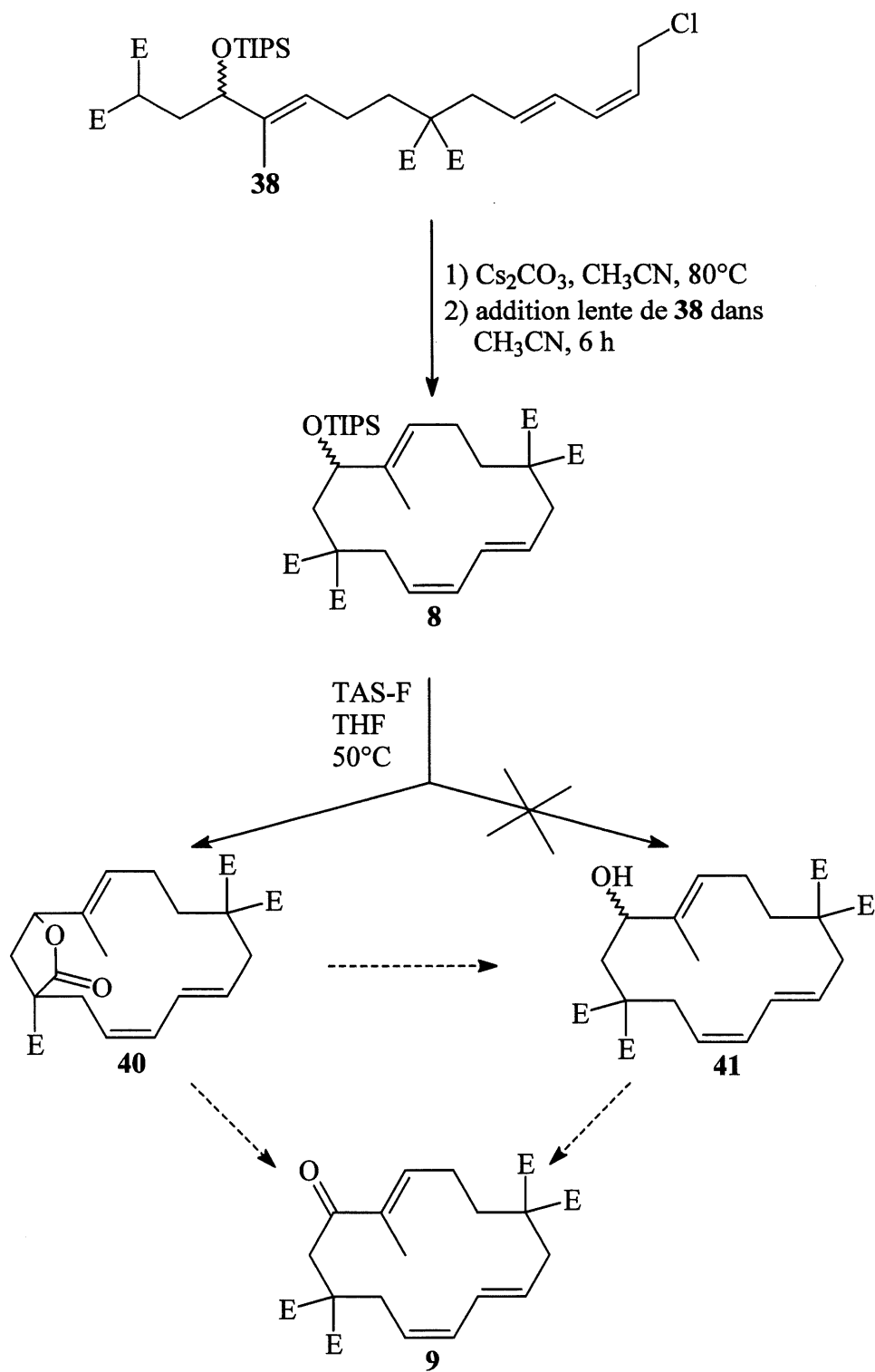


SCHÉMA 9

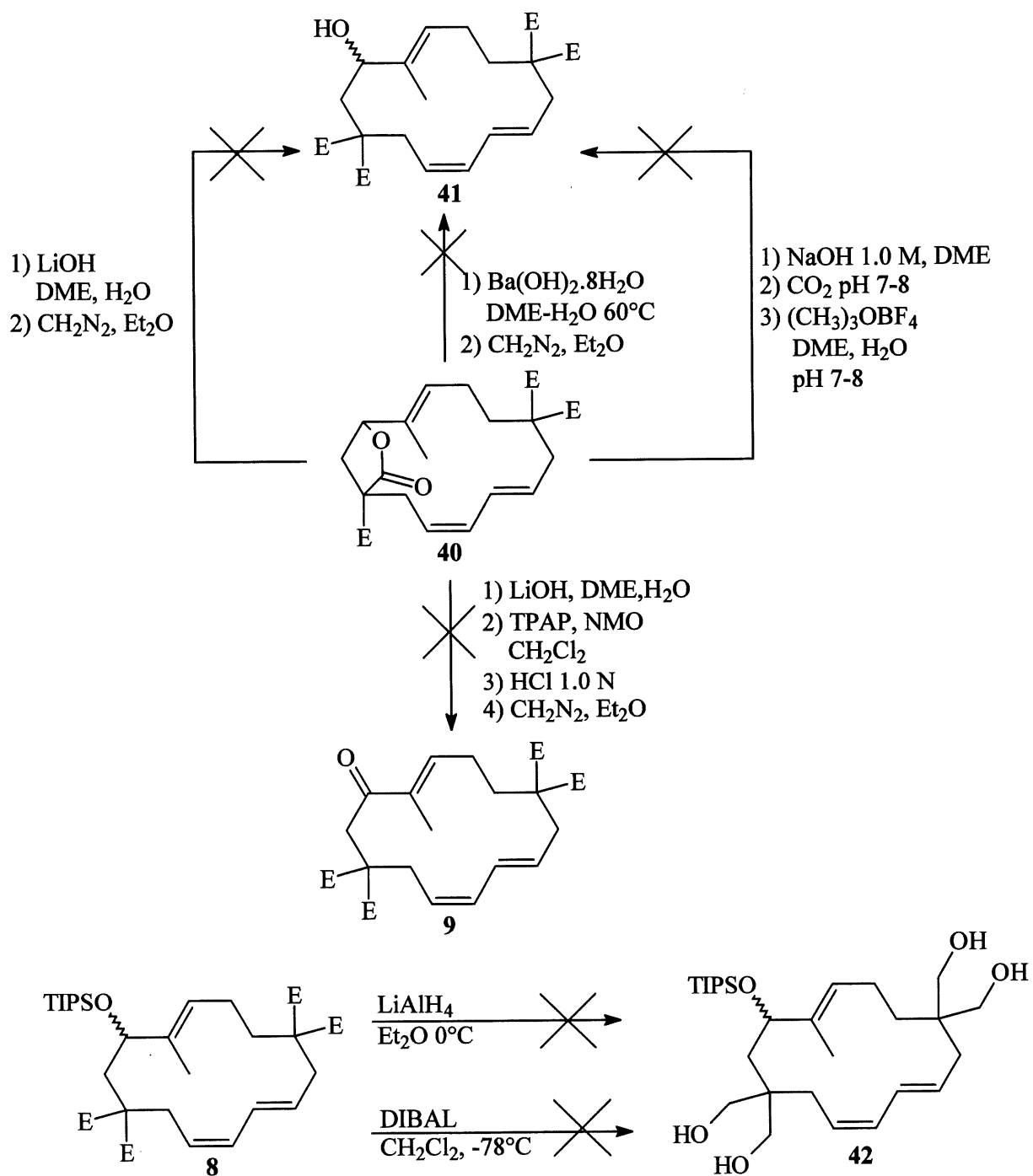


SCHÉMA 10

## 1.6 DIELS-ALDER TRANSANNULAIRE

D'après les expériences antérieures effectuées dans le laboratoire (23), il est connu que la réaction de Diels-Alder transannulaire du macrocycle à quatorze membres CTT, non activé, se fait à 300°C. Le but de cette étude est de mesurer l'abaissement de la température avec le macrocycle **8** (schéma 11) contenant un diénophile activé par un groupement triisopropylsilyoxy. Par effet inductif, ce groupement appauvrit la densité électronique de la double liaison. Des calculs de modélisation moléculaire (25) du macrocycle **8** ont été réalisés par le professeur Dory. Ces calculs ont prédit que la réaction de Diels-Alder transannulaire devait se réaliser aux environs de 168°C.

La procédure habituelle pour effectuer la réaction de Diels-Alder transannulaire consiste à chauffer le précurseur macrocyclique avec un solvant dégazé dans un tube de pyrex ou de quartz scellé sous vide. Les tubes de quartz sont généralement utilisés pour les réactions dont le chauffage excède 200°C. Les tubes en pyrex sont généralement utilisés pour les réactions ne nécessitant pas de chauffage élevé. Les tubes de quartz utilisés sont lavés à l'ammoniaque, l'eau distillée et l'acétone puis séchés au four pour obtenir une meilleure reproduction des résultats. Le toluène est utilisé comme solvant à cause de sa grande stabilité et de son point d'ébullition élevé. Le four utilisé est un four à chromatographie en phase gazeuse capillaire. Le Tableau #1 résume bien l'ensemble des essais pour la transformation du macrocycle **8** en tricycle **43 $\alpha$**  et **43 $\beta$**  (schéma 10) par la réaction de Diels-Alder transannulaire.

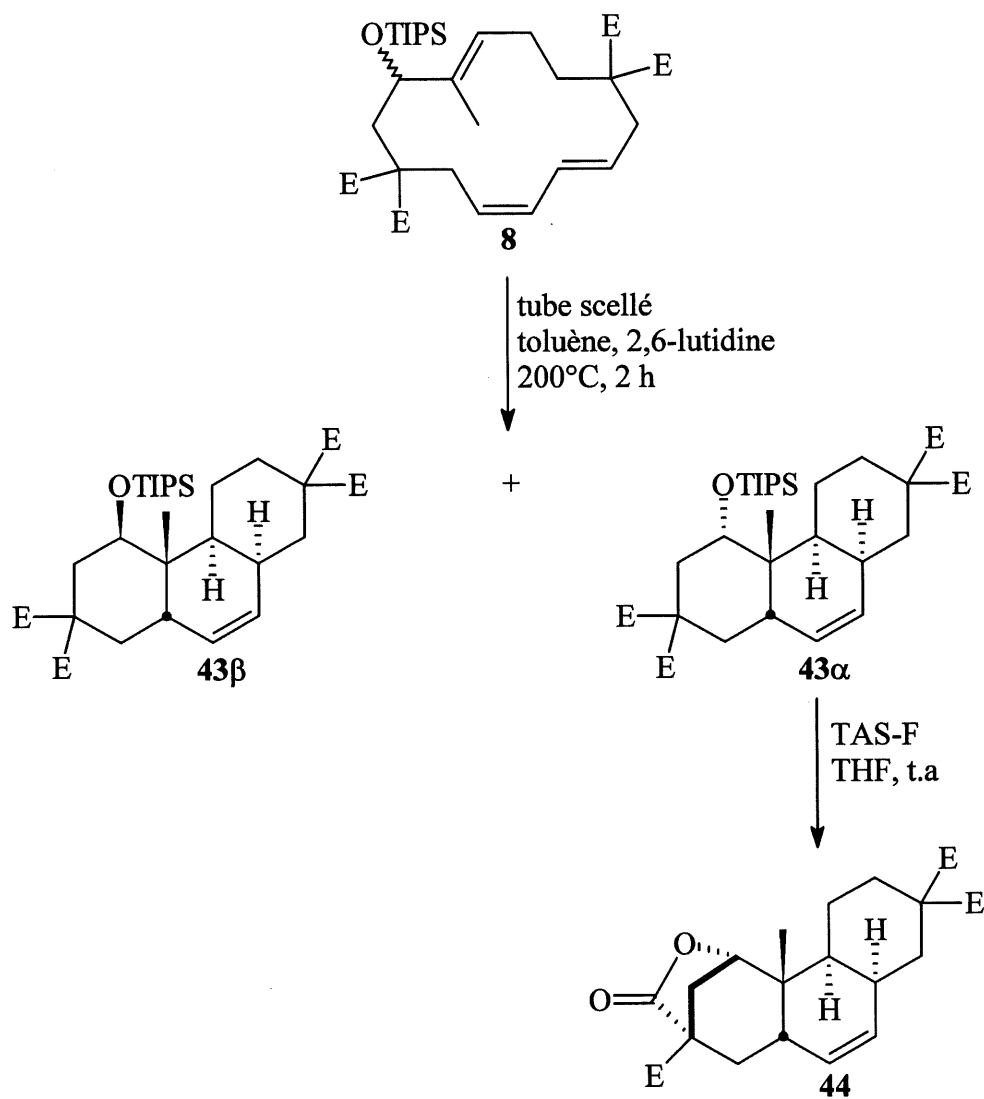


SCHÉMA 11

**Tableau #1 Différents essais de la réaction de Diels-Alder transannulaire sur le macrocycle 8**

# essai	T °C	Base	Temps h	Macrocycle 8 %	Tricycle 43 $\alpha$ %*	Tricycle 43 $\beta$ %*	Autre %
1	270	-	2.5	0	36	27	37
2	200	-	2	0	40	30	30
3	200	2,6-lutidine	2	0	64	32	4
4	165	2,6-lutidine	4	100	0	0	
5	172	2,6-lutidine	4	50 <sup>1</sup>		50	

\* Les ratios en tricycles sont mesurés à partir des quantités en mg recueillies et sont peu précis.

<sup>1</sup> Rendement calculé par RMN

La première tentative de Diels-Alder (essai #1) est réalisée dans les mêmes conditions que Dallaire . Le tube chauffé durant 2 h à 270°C conduit à 36 % de tricycle 43 $\alpha$ , 27 % de tricycle 43 $\beta$  et 37 % de décomposition. Afin de trouver la température minimale de réaction, une deuxième tentative est effectuée à 200°C (essai #2). Les résultats sont similaires à l'essai #1. Afin de contrer la décomposition du macrocycle 8 qui pourrait être causée par les traces d'acides, il est envisagé d'ajouter deux gouttes de 2,6-lutidine dans chaque tube. L'essai #3 a confirmé que la présence de base aide à éviter la décomposition. Un excellent rendement de 96 % des tricycles 43 est obtenu. Le tube chauffé à 165°C (essai #4) a démontré que la température de Diels-Alder transannulaire est supérieure à 165°C car 100 % du macrocycle 8 est récupéré. Par contre, un chauffage du tube à 172°C durant 4 h a conduit à 50 % du



macrocycle consommé et 50 % de tricycles **43** formés. Cette température est la température minimale pour la réaction de Diels-Alder, ce qui est très près de la température théorique (168°C) prédite par le professeur Dory. Pour des raisons pratiques et pour que le macrocycle soit tout consommé, les autres réactions de Diels-Alder ont été effectuées à une température de 200°C. Ce résultat vient confirmer que l'effet inductif d'un groupement activateur tel le triisopropylsilyloxy sur le diénophile abaisse la température de la réaction de Diels-Alder d'environ 128°C.

## 1.7 PREUVE DE STRUCTURE

La stéréochimie en jonction de cycles des tricycles **43** $\alpha$  et **43** $\beta$  formés était prévisible (7), étant donné la conformation que le macrocycle **8** devait prendre à l'état de transition. En effet, le schéma 12 démontre clairement que le processus transannulaire de la réaction de Diels-Alder impose une restriction conformationnelle du diène et du diénophile à l'état de transition pour ne donner qu'un tricycle possible. Les tricycles **43** $\alpha$  et **43** $\beta$  possèdent donc la même stéréochimie, soit *cis-anti-cis* (CAC). Le triisopropylsilyloxy, groupement protecteur de l'alcool, est très labile sur la molécule et ne permet pas l'obtention de cristaux, les deux tricycles **43** sont donc des huiles très denses.

Le tricycle **43** $\beta$  a été partiellement caractérisé et les jonctions de cycles ont été prouvées par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT, BIRD, J-RESOLVE et par découplages sélectifs dans le cadre d'un cours RMN au niveau de la maîtrise. Le second tricycle **43** $\alpha$  possède un spectre RMN très complexe. Ce tricycle a été transformé en dérivé cristallin **44** (schéma 11). L'alcool silylé **43** $\alpha$  est déprotégé à l'aide du difluorotriméthylsilicate de tris(diméthylamino)sulfonium (TAS-F) dans le tétrahydrofurane pour donner le tétracycle **44** sous forme de solide blanc ayant un point de fusion de 143-145°C. Ce tétracycle **44** a été recristallisé dans un mélange de solvant hexane-éther et soumis à la spectroscopie de diffraction des rayons-X. Le résultat obtenu (Figure 3) confirme d'une façon sans équivoque la stéréochimie du tétracycle **44**.

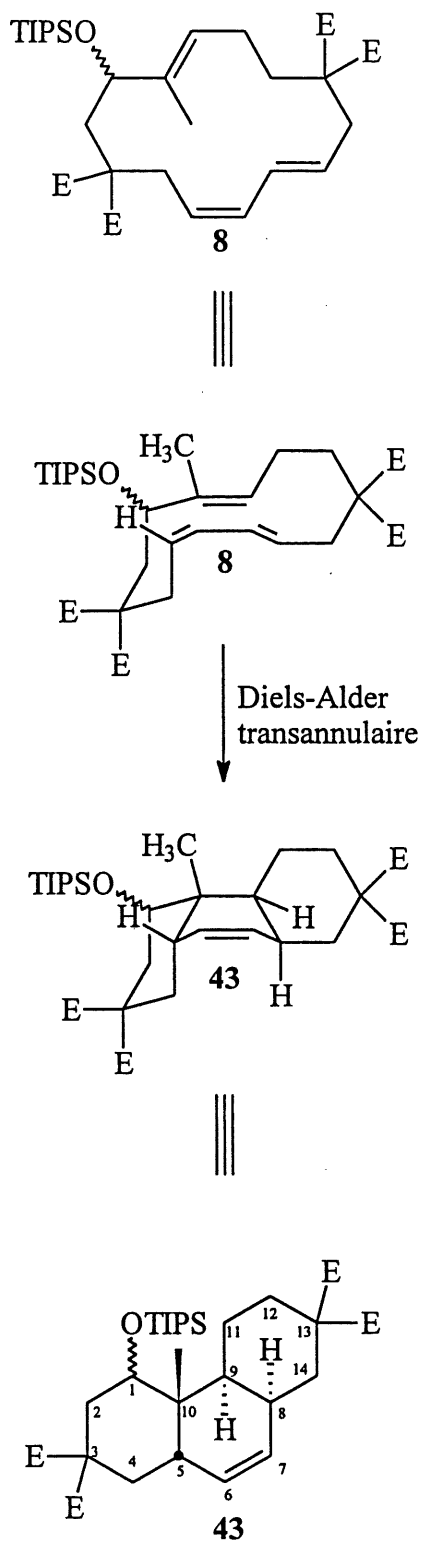
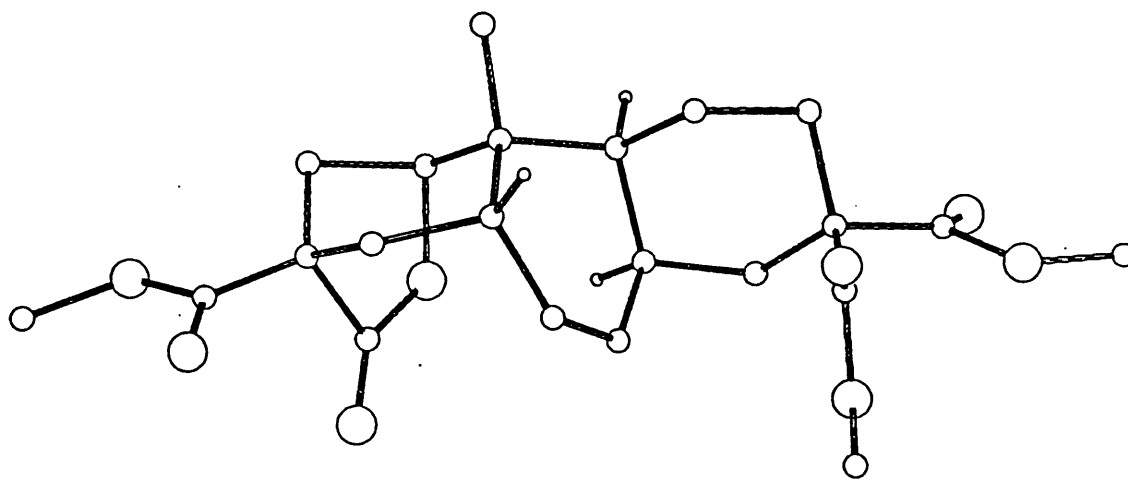
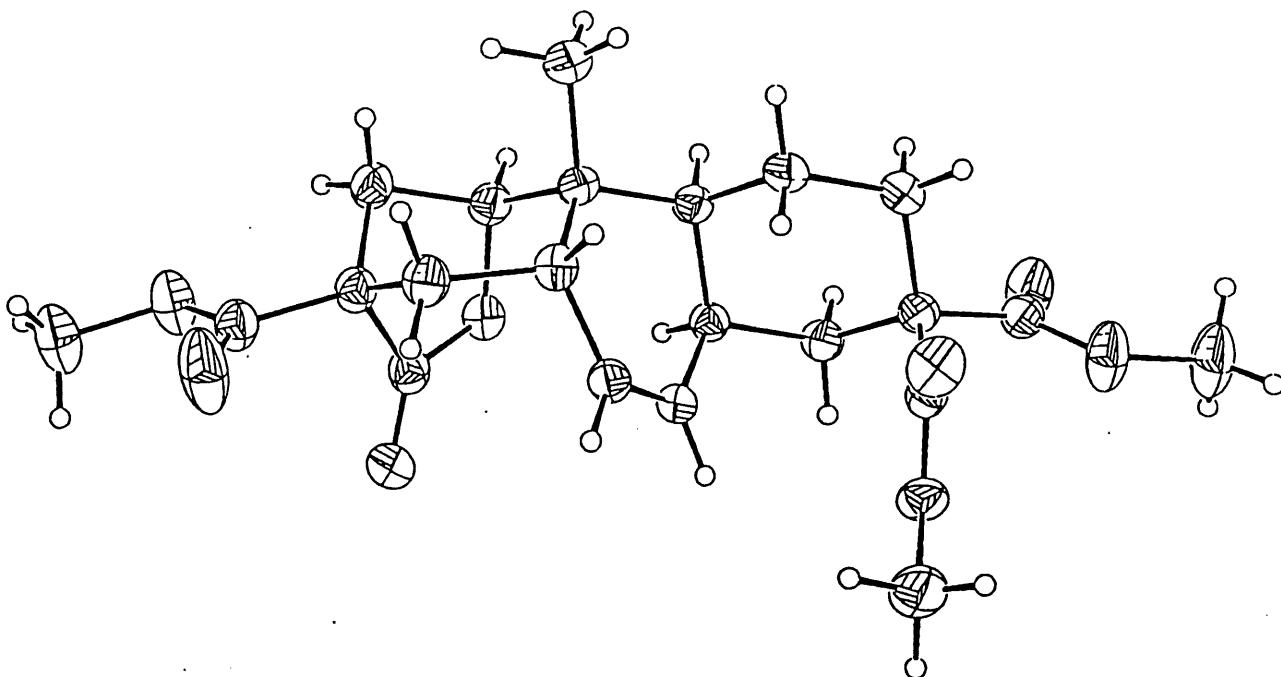


SCHÉMA 12



**FIGURE 3.** Rayon-X du tétracycle 44 démontrant clairement la stéréochimie CAC aux jonctions de cycles A-B et B-C

## SYNTHÈSE DU MACROCYCLE (9)

### 2.1 RÉTROSYNTHÈSE

Pour faire suite au chapitre 1, le but du présent chapitre est de construire un macrocycle à quatorze membres *cis-trans-trans* CTT **9** (schéma 13) contenant un diénophile activé par un groupement cétone. Les résultats obtenus dans l'approche du chapitre 1 nous démontrent clairement que nous devons, dans un premier temps, introduire un groupement cétone sur un triène CTT avant d'effectuer une réaction de macrocyclisation sur ce dernier. L'introduction de ce groupement cétone avant la macrocyclisation élimine les possibilités de réactions secondaires de lactonisations rencontrées au chapitre 1.

L'analyse rétrosynthétique du schéma 13 démontre que le tricycle *cis-anti-cis* CAC **46** peut provenir de la réaction de Diels-Alder transannulaire sur le macrocycle *cis-trans-trans* CTT **9**. La construction du macrocycle peut s'effectuer de deux façons différentes. La première approche utilise la méthode classique de substitution nucléophile d'un connecteur malonate sur un chlorure allylique. Le macrocycle **9** pourrait provenir de la réaction de macrocyclisation du triène **47**. Le triène **47** pourrait être formé par substitution nucléophile du chlorure **48** par l'anion du diméthylmalonate. La seconde approche utilise, cette fois-ci, la substitution nucléophile de l'anion du connecteur malonate sur une chlorocétone. Le macrocycle **9** pourrait donc provenir de la réaction de macrocyclisation de la chlorocétone **49**. La chlorocétone **49** pourrait être obtenue à partir du triène **48** adéquatement fonctionnalisé. Le triène **48**, quant à lui, pourrait provenir du couplage de l'unité diénophile **50** avec l'unité diène **17** qui a déjà été synthétisée au chapitre 1. La force de ce plan de synthèse est, qu'à partir du triène **48**, il est possible d'explorer deux approches de macrocyclisation différentes et de les comparer entre elles.

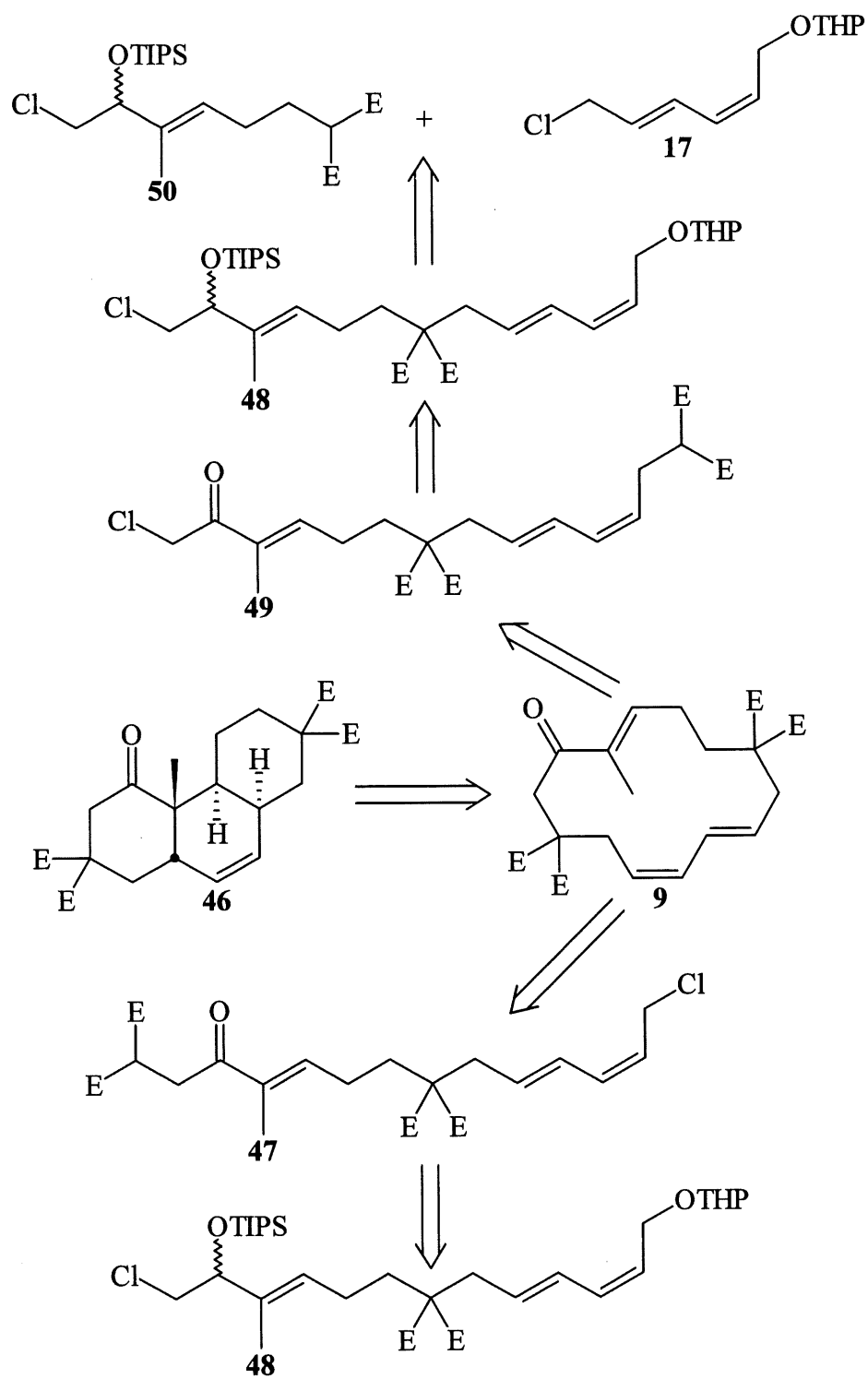


SCHÉMA 13

## 2.2 SYNTHÈSE DU DIÉNOPHILE

Ayant déjà en main une grande quantité d'aldéhyde **28** (schéma 14), nous avons donc décidé de reprendre la synthèse du diénophile **34** effectuée au chapitre 1 en remplaçant le groupement mésylate par un atome de chlore.

La synthèse débute par l'alkylation (26) de l'aldéhyde **28** par le chloriodométhane dans le tétrahydrofurane à - 78°C en présence de butyllithium pour effectuer la transmétallation. Le produit homologué **51** est obtenu avec un rendement de 84 %. La stéréochimie de l'alcool libre formé n'est pas contrôlée et donne un mélange racémique de diastéréoisomères. Ce centre asymétrique sera détruit par la formation d'une cétone au cours de cette synthèse.

L'alcool **51** est protégé sous forme d'éther silylé à l'aide du triisopropylsilyl trifluorométhanesulfonate (19) en présence de 2,6-lutidine dans le dichlorométhane à 0°C pour donner l'alcène **52**. Le silanol en excès a le même Rf que l'alcène **52**. Il est donc impossible d'obtenir l'alcène pur même après purification sur une colonne de gel de silice. L'alcène **52** est utilisé à la réaction suivante sans purification. L'hydrolyse (15) de l'acétal brut **52** en présence de méthanol et une quantité catalytique de pyridium *p*-toluène sulfonate (PPTS) donne l'alcool **53** avec 92 % de rendement sur deux étapes. L'alcool **53** est transformé en ester méthanesulfonique **54** à l'aide du chlorure de méthanesulfonyle (21) en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane à 0°C pour donner le mésylate avec 90 % de rendement. En traitant le mésylate **54** avec l'anion du diméthylmalonate (27) à reflux dans un mélange de tétrahydrofurane-N,N-diméthylformamide (1:1) en présence d'une quantité catalytique d'iodure de potassium, nous avons obtenu le diénophile **50** avec un rendement de 94 %. Aucune trace de produit dialkylé n'a été décelée. Le chlorure du diénophile **50** est très stable et inerte à toute réaction de substitution nucléophile.

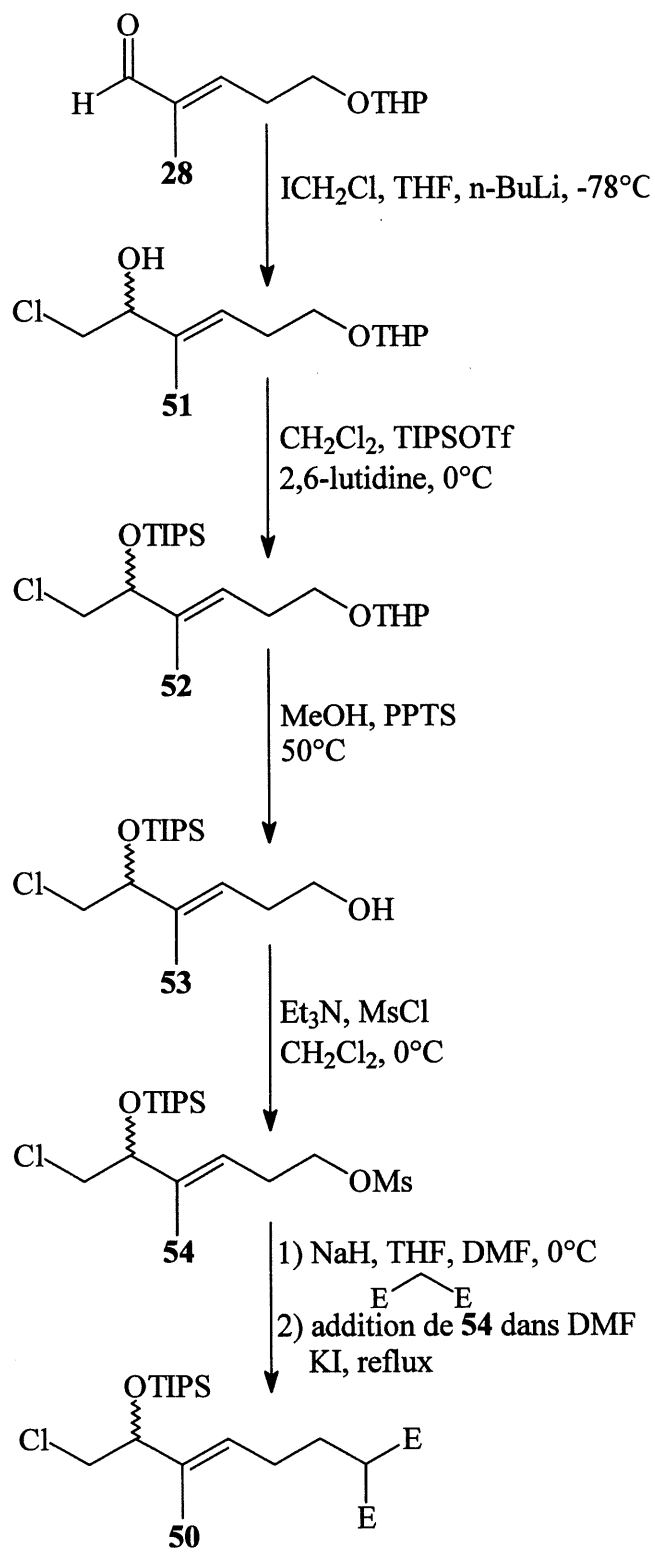


SCHÉMA 14

## 2.3 COUPLAGE

La synthèse du triène **48** est réalisée de façon convergente par le couplage du diénophile *trans* **50** et le diène *cis-trans* **17** déjà synthétisé au chapitre 1. Le couplage s'effectue par la réaction d'alkylation entre l'anion du malonate du diénophile **50** généré par l'hydruire de potassium et le chlorure du diène **17** pour donner le triène **48** avec 51 % de rendement. Le triène **48** est le précurseur commun des deux approches pour la synthèse du macrocycle **9**.

## 2.4 APPROCHE PAR LA CHLOROCÉTONE

La synthèse des chlorocétones a été développée par Barriault (28) et Couturier (29) dans notre laboratoire. De très bons rendements de macrocyclisation sur des triènes TCC ont été obtenus en utilisant l'approche des chlorocétones. Par contre, les triènes contenant un diénophile *trans* ou les triènes contenant un diène *cis-trans* n'ont jamais donné les produits macrocycliques escomptés. Nous avons donc décidé d'explorer l'approche des chlorocétones pour la synthèse de macrocycle *cis-trans-trans* CTT **9**.

La séquence débute par l'hydrolyse de l'acétal tétrahydropyranylé **48** avec une quantité catalytique d'acide *p*-toluène sulfonique (APTS) dans le méthanol (15) pour donner l'alcool allylique **55** avec un très bon rendement de 97 %. Cet alcool est transformé en chlorure allylique **56** par la méthode de Schreiber (22) en utilisant l'hexachloroacétone et la triphénylphosphine dans le tétrahydrofurane à -20°C. Le produit **56** obtenu est utilisé à la réaction de méthoxycarbonylation (27) sans purification. Le chlorure **56** brut est additionné à l'anion du diméthylmalonate à reflux dans un mélange de tétrahydrofurane et N,N-diméthylformamide (1:1) en présence d'une quantité catalytique d'iodure de potassium pour donner le produit homologué **57**. Le R<sub>f</sub> du diméthylmalonate en excès est le même que le triène **57**. Ce triène est donc utilisé à la réaction suivante sans purification. Le composé **57** est alors désilylé (30) à l'aide du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) dans le



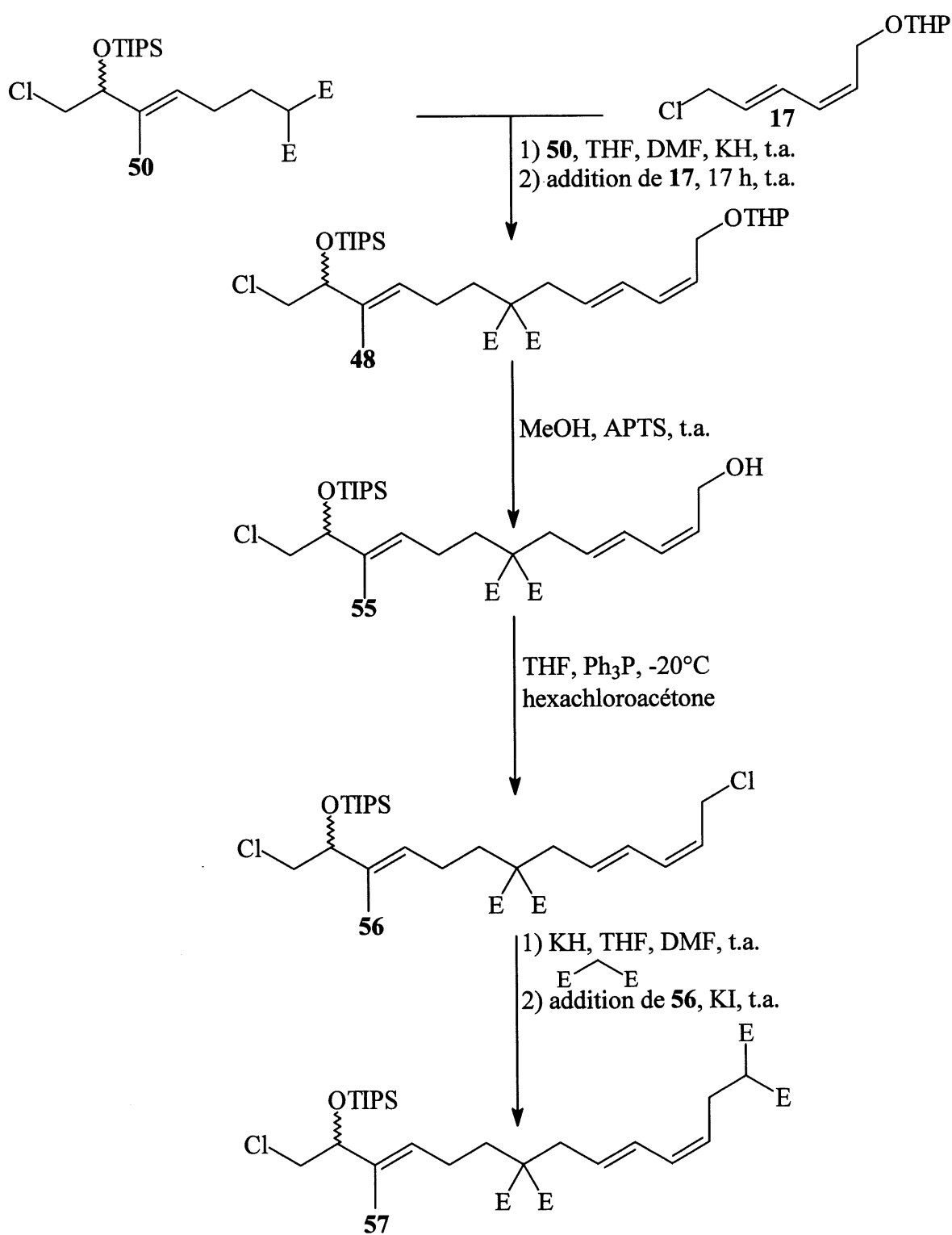


SCHÉMA 15

tétrahydrofurane à -20°C pour donner l'alcool **58** (schéma 16) avec un excellent rendement de 86 % pour les trois réactions.

Il est très important de maintenir la température à -20°C afin d'éviter la réaction secondaire d'époxydation. Cet alcool est donc oxydé à l'aide du périodinane de Dess-Martin (17) pour terminer la synthèse de la chlorocétone **49** avec un rendement de 96 %.

## 2.5 MACROCYCLISATION PAR LA CHLOROCÉTONE

Le Tableau #2 résume bien l'ensemble de toutes les tentatives de macrocyclisation effectuées sur le précurseur **49**. Dans l'ensemble de ces cas, une température au delà de 40°C engendre la décomposition de la chlorocétone **49**. Ce résultat semble indiquer que la chlorocétone n'est pas stable thermiquement. La décomposition thermique est plus rapide que la cyclisation intramoléculaire. De plus, la présence d'agents complexant comme l'éther couronne (18-CROWN-6) engendre immédiatement la décomposition de la chlorocétone **49**. La chlorocétone est donc sensible à la nucléophilie de la base.

En tenant compte de ces résultats, une dernière tentative (schéma 16) de macrocyclisation a été essayée avec de bons résultats. La macrocyclisation est réalisée en plaçant la chlorocétone **49** dans l'acétonitrile avec une concentration de  $1.7 \times 10^{-3}$  M en présence de (10 éq) de carbonate de césium et (10 éq) d'iodure de césium. La réaction est agitée à l'abri de la lumière durant 48 h pour donner deux produits cycliques. Le premier, moins polaire, est le macrocycle **9** avec un rendement modeste de 21 % et il est obtenu sous forme de cristaux blancs avec un point de fusion de 143-145°C. Le second, plus polaire, est le dimère **63** avec 13 % de rendement et il est obtenu sous forme d'huile dense.

Curieusement, la même macrocyclisation mais, cette fois-ci, avec un léger chauffage de 35°C a diminué le rendement de cette réaction. De plus, l'addition lente de la chlorocétone **49** au

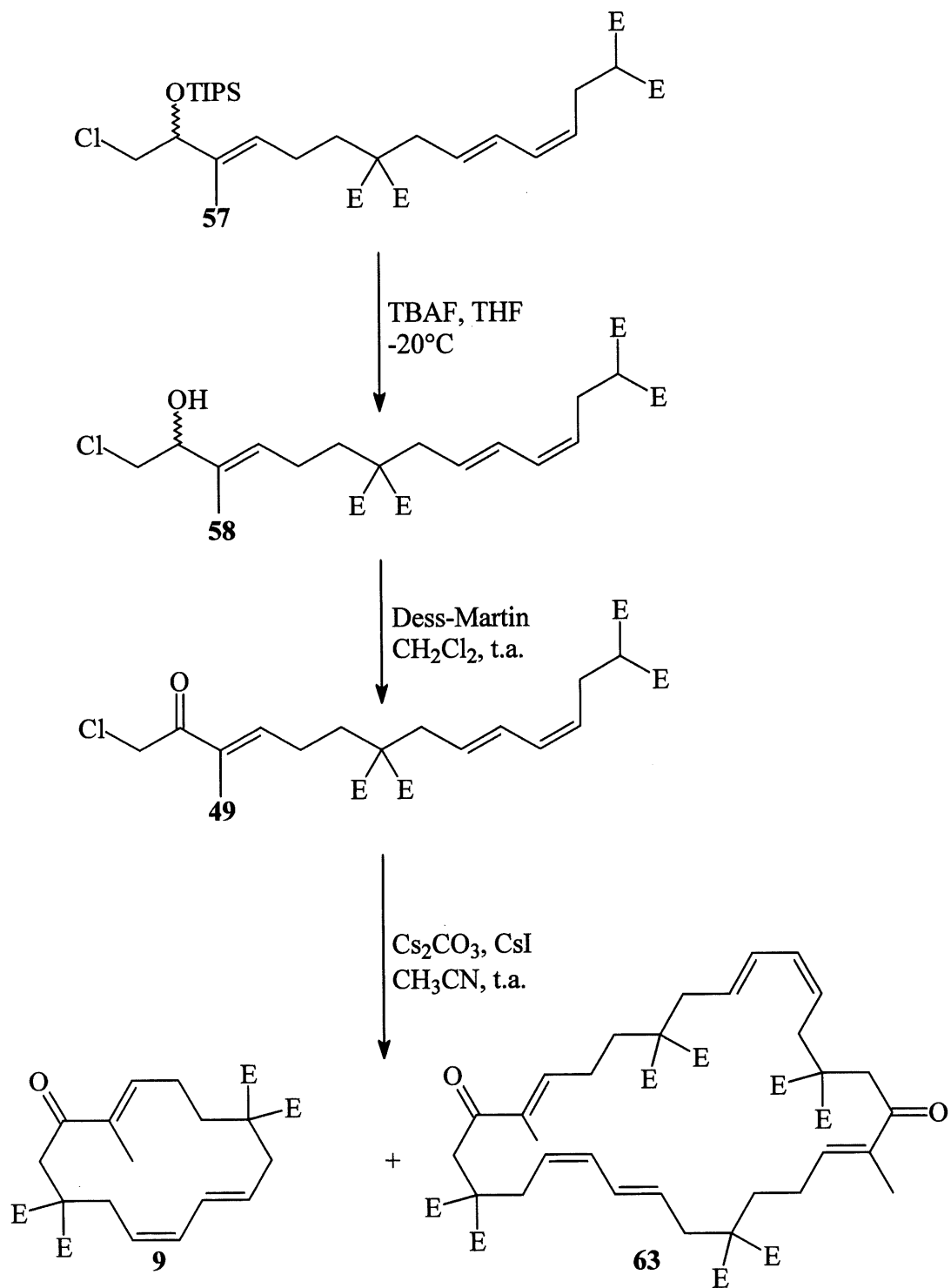
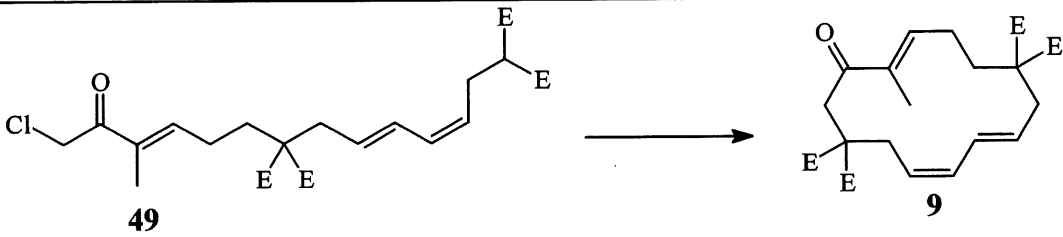


SCHÉMA 16

**Tableau #2 Conditions de différents essais de macrocyclisation du triène 49 en macrocycle 9**

		
<b>ESSAI</b>		
1	$\xrightarrow[\text{Cs}_2\text{CO}_3 \text{ 65}^\circ\text{C}]{\text{CH}_3\text{CN}}$	dégradation
2	$\xrightarrow[\text{Cs}_2\text{CO}_3 \text{ 50}^\circ\text{C}]{\text{CH}_3\text{CN}}$	dégradation
3	$\xrightarrow[\text{Cs}_2\text{CO}_3 \text{ 40}^\circ\text{C}]{\text{CH}_3\text{CN}}$	dégradation
4	$\xrightarrow[\text{Cs}_2\text{CO}_3 \text{ 50}^\circ\text{C}]{\text{CH}_3\text{CN}}$ 18-CROWN-6	dégradation
5	$\xrightarrow[\text{Cs}_2\text{CO}_3 \text{ t.a.}]{\text{CH}_3\text{CN}}$ 18-CROWN-6	dégradation
6	$\xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN 50}^\circ\text{C}]{\text{K}_2\text{CO}_3}$	produit de départ
7	$\xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN 50}^\circ\text{C}]{\text{K}_2\text{CO}_3}$ 18-CROWN-6	dégradation
8	$\xrightarrow[\text{Cs}_2\text{CO}_3 \text{ 50}^\circ\text{C}]{\text{acétone}}$	dégradation
9	$\xrightarrow[\text{Cs}_2\text{CO}_3 \text{ 40}^\circ\text{C}]{\text{THF-DMF}}$	dégradation

mélange réactionnel sur une période de 20 h a également diminué le rendement de cette réaction.

Le macrocycle **9** possède un spectre de résonance magnétique nucléaire de protons RMN  $^1\text{H}$  très complexe. Seuls des massifs sont présents sur le spectre. Un chauffage de l'échantillon RMN à 77°C dans le spectromètre RMN a été nécessaire pour nous permettre d'éclaircir les déplacements chimiques de la molécule. Il semble que le macrocycle **9** pourrait posséder plusieurs conformères à la température ambiante; ce qui explique la complexité du spectre obtenu.

La présence de dimère **63** peut s'expliquer par le fait que la réaction de cyclisation est très lente et l'absence d'addition lente du chlorure favorisent la réaction intermoléculaire. De nombreux essais de macrocyclisation de chlorocétone possédant un diénophile *trans* ont été effectués auparavant dans notre laboratoire sans aucun succès (28, 29). La macrocyclisation du précurseur **49** est la première à avoir été réussie.

## 2.6 APPROCHE PAR LE CHLORURE ALLYLIQUE

La synthèse débute par la déprotection de l'éther silylé (30) **48** (schéma 17) à l'aide du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) dans le tétrahydrofurane à -20°C pour donner l'alcool **59** avec un rendement de 83 %. Il est important de maintenir la température à -20°C afin d'éviter la réaction secondaire d'époxydation. L'alcool **59** est oxydé à l'aide du périodine de Dess-Martin (17) pour conduire à la chlorocétone **60** avec un excellent rendement de 98 %.

Pour la même oxydation mais, cette fois-ci, en utilisant le perruthénate de tétrapropylammonium (TPAP) en présence de d'oxyde de N-méthylmorpholine (NMO), un faible rendement de 40 % a été obtenu (31). La synthèse se poursuit par l'addition de la chlorocétone **60** à l'anion du diméthylmalonate à 60°C (27) dans un mélange de

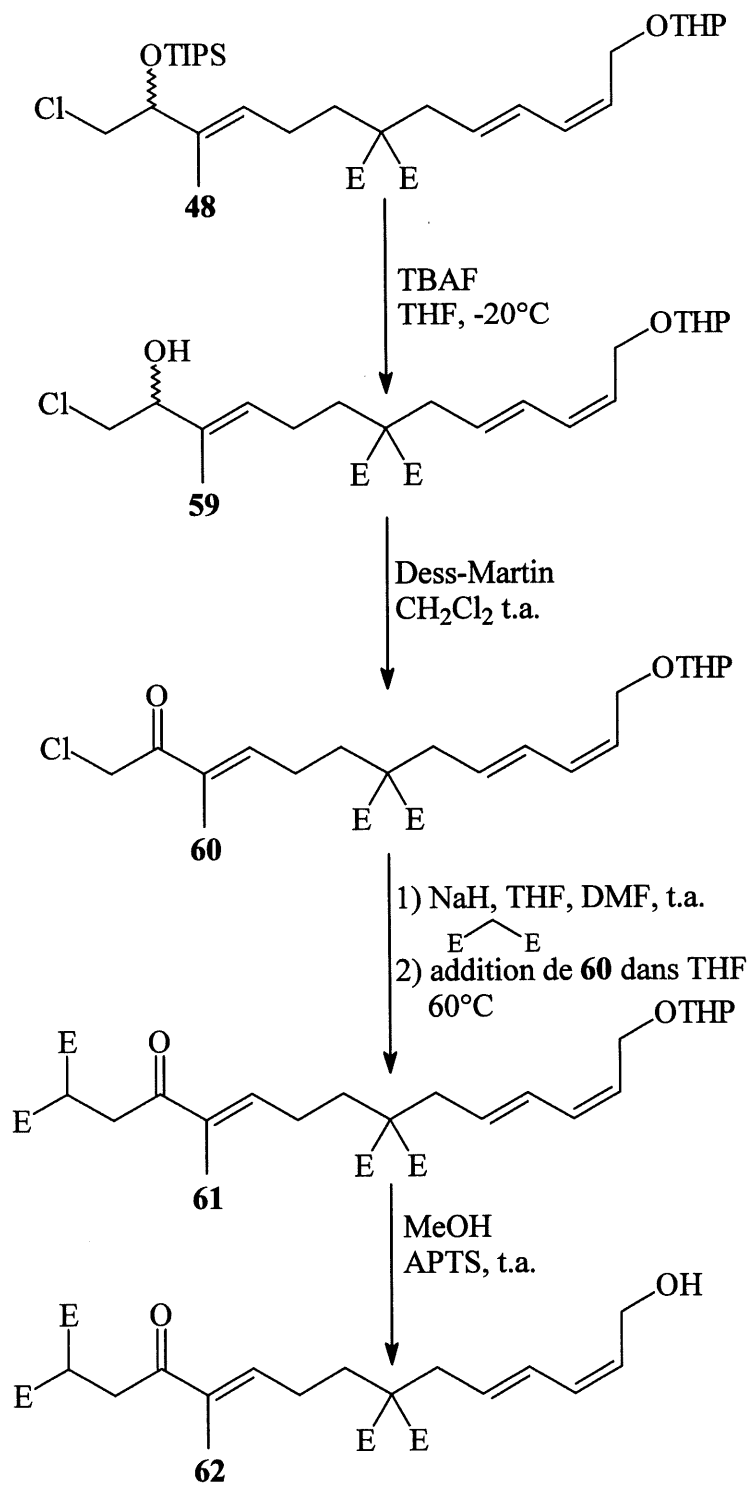


SCHÉMA 17

tétrahydrofurane-N,N-diméthylformamide (1:1) pour conduire au tétraester **61** avec un rendement moyen de 55 %. Ce rendement peut s'expliquer par la décomposition thermique de la chlorocétone **60** car aucun produit de départ n'est récupéré.

L'hydrolyse de l'acétal **61** par le méthanol (15) et par une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique (APTS) donne l'alcool allylique **62** avec 94 % de rendement. Cet alcool est transformé, dans les conditions de Schreiber (22), en chlorure allylique à l'aide de l'hexachloroacétone et la triphénylphosphine dans le tétrahydrofurane à -20°C pour donner le précurseur macrocyclique **47** (schéma 18) dans un rendement quantitatif.

## 2.7 MACROCYCLISATION PAR LE CHLORURE ALLYLIQUE

Les conditions de macrocyclisation sont les mêmes qu'au chapitre 1. Le chlorure allylique **47** en solution dans l'acétonitrile est additionné très lentement, sur une période de 10 h, à l'aide d'une pompe à seringue, à une solution de carbonate de césium dans l'acétonitrile à 65°C. La réaction se fait en milieu très dilué, la concentration finale est de  $1.7 \times 10^{-3}$  M. Le mélange réactionnel est agité 7 h supplémentaires et le macrocycle **9** est isolé avec un rendement de 54 %. Aucune trace de dimère n'a été décelée.

## 2.8 DIELS-ALDER TRANSANNULAIRE

En se basant sur les résultats obtenus au chapitre 1, la température de la réaction de Diels-Alder transannulaire du macrocycle **9** (schéma 18) devrait être inférieure à 172°C. Malheureusement, aucun calcul théorique n'a pu être effectué pour mesurer la température théorique de cette réaction.

Le macrocycle **9** en solution dans le toluène est introduit dans un tube de pyrex qui a été lavé préalablement à l'ammoniaque, l'eau et l'acétone. Par la suite, la solution est dégazée et le

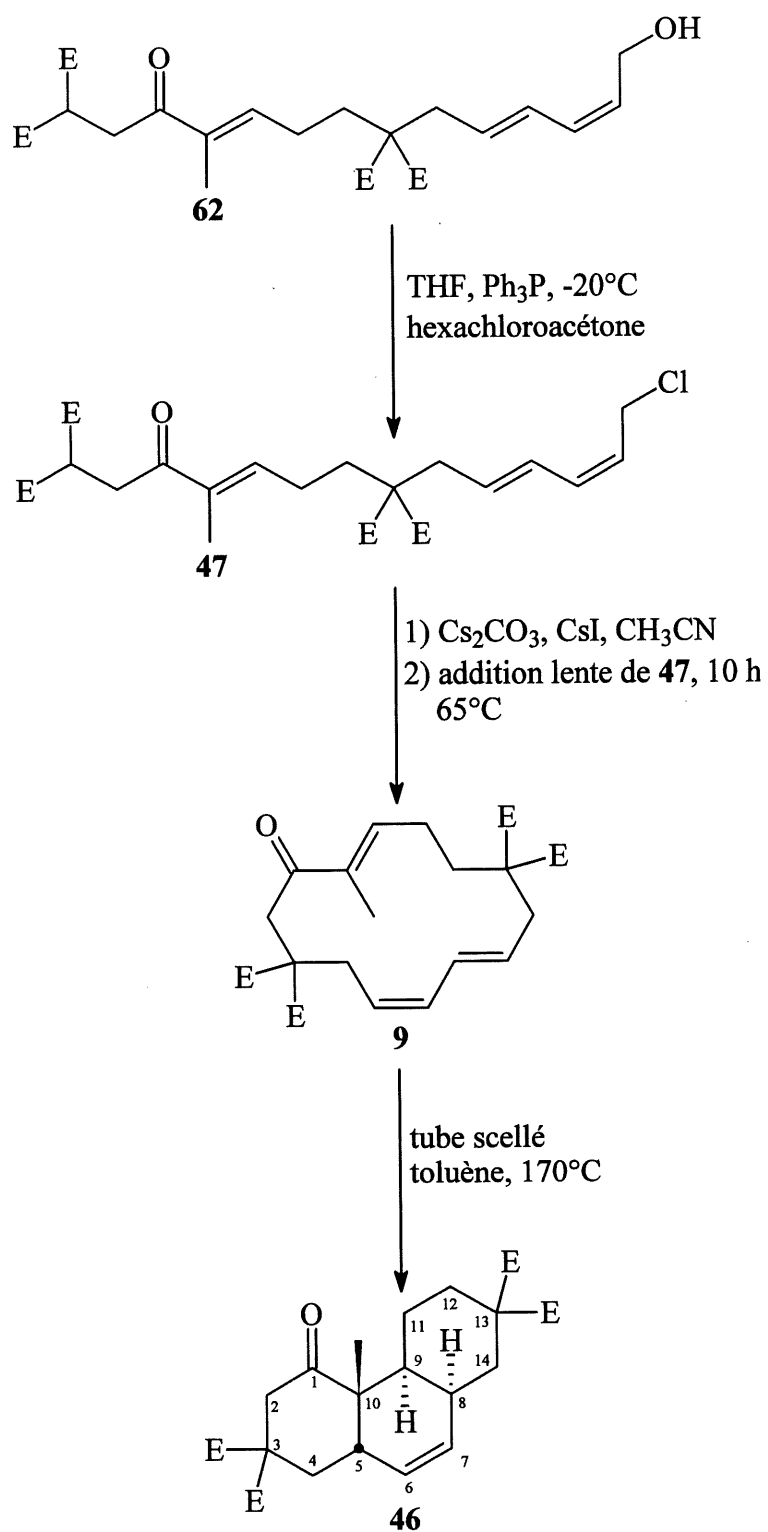


SCHÉMA 18



tube est scellé sous vide et introduit dans un four à chromatographie en phase gazeuse capillaire. Le Tableau #3 résume bien les essais de la transformation du macrocycle **9** en tricycle **46**. Il est clair qu'à 145°C la température n'est pas assez élevée pour effectuer la réaction car 100 % de macrocycle **9** de départ est récupéré (essai #1). En élevant la température (essai #2) à 150°C durant 12 h, tout le macrocycle est consommé avec un rendement quantitatif de tricycle **46**.

La température minimale de la réaction de Diels-Alder transannulaire activé est donc de 150°C; une diminution de température de 150°C par rapport au macrocycle contenant un diénophile non activé. Pour des raisons pratiques et pour économiser du temps, les autres essais sont tous effectués à 170°C durant 2 h pour donner 93 % d'adduit tricyclique **46** (schéma 18 et Tableau #3).

**Tableau #3 Conditions et rendements de différents essais de la réaction de Diels-Alder transannulaire du macrocycle 9**

# ESSAI	T °C	TEMPS heures	SOLVANT	MACROCYCLE 9 %	TRICYCLE 46 %	AUTRE %
1	145	24	xylène	100	0	
2	150	12	toluène	0	100	
3	170	3	toluène	0	93	7

### 2.8.1 DIELS-ALDER TRANSANNULAIRE CATALYSÉ

Des études réalisées dans notre laboratoire (5, 28) ont démontré qu'il est possible d'abaisser la température de la réaction de Diels-Alder transannulaire par l'utilisation d'acides de Lewis

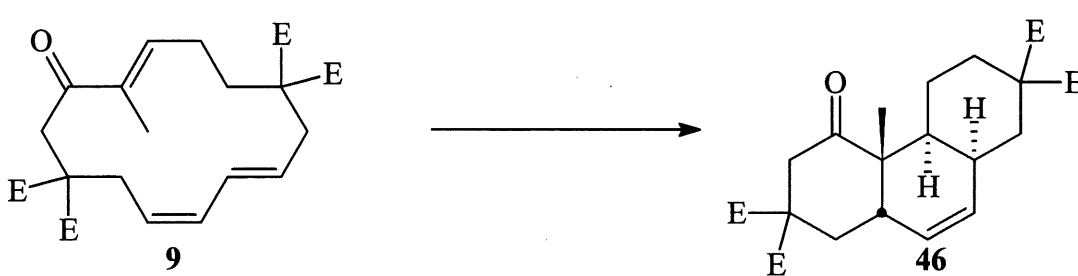
puissants tels que le tétrachlorure d'étain ( $\text{SnCl}_4$ ) et le trifluorure de bore diéthyl étherate ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) sur des macrocycles contenant un diénophile activé. Dans le but de mesurer cet abaissement de température, nous avons donc essayé plusieurs conditions de réaction de Diels-Alder transannulaire avec des acides de Lewis.

Une partie de ces résultats est compilée dans le Tableau #4. Les réactions de Diels-Alder catalysées par des acides de Lewis se font généralement dans un petit ballon et non dans un tube scellé. Les solvants utilisés sont dégazés et les réactions sont suivies par chromatographie sur couche mince.

Le tétrachlorure de titane (IV) ( $\text{TiCl}_4$ ) utilisé comme acide de Lewis dans la réaction de Diels-Alder transannulaire du macrocycle **9** (essai 1) ainsi que le chlorure de diméthyl aluminium ( $\text{Me}_2\text{AlCl}$ ) (essai 2) n'ont pas conduit au produit macrocyclique **9** escompté. Seuls des produits de dégradation sont obtenus; ce qui indique que ces deux acides sont beaucoup trop puissants dans notre cas. Par contre, l'utilisation de tétrachlorure d'étain ( $\text{SnCl}_4$ ) (essai 3) à la température ambiante durant 2 h donne 83 % de rendement de tricycle **46**. De tous les acides de Lewis étudiés, c'est le  $\text{SnCl}_4$  qui a donné le meilleur rendement de réaction. L'utilisation du  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (essai 4) dans la réaction de Diels-Alder donne également un bon rendement de 73 % dans les mêmes conditions.

Le  $\text{Yb}(\text{fod})_3$  (tris(6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-diméthyl octa-3,5-dionato)ytterbium) est un acide de Lewis très doux (32) et très stable thermiquement. L'addition du  $\text{Yb}(\text{fod})_3$  au macrocycle **9** en solution dans le tétrachlorométhane à reflux donne 50 % de tricycle **46** et 50 % de précurseur macrocyclique **9** de départ. L'utilisation d'acides de Lewis permet donc une baisse importante de la température de réaction.

**Tableau #4 Conditions et rendements des différents essais de la réaction de Diels-Alder transannulaire catalysée sur le macrocycle 9**

		
<b>9</b>		<b>46</b>
<b>ESSAI</b>		
<b>1</b>	$\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ t.a.}]{\text{TiCl}_4}$	Dégradation
<b>2</b>	$\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ t.a.}]{\text{Me}_2\text{AlCl}}$	Dégradation
<b>3</b>	$\xrightarrow[40^\circ\text{C}, 1 \text{ h.}]{\text{SnCl}_4, \text{ CH}_2\text{Cl}_2}$	83 %
<b>4</b>	$\xrightarrow[\text{t.a.}, 2 \text{ h.}]{\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}, \text{ CH}_2\text{Cl}_2}$	73 %
<b>5</b>	$\xrightarrow[\text{reflux}, 24 \text{ h}]{\text{Yb(fod)}_3, \text{ CCl}_4}$	50 % + 50 % produit départ

## 2.8.2 DIELS-ALDER ÉNANTIOSÉLECTIF

La synthèse de composés naturels nécessite souvent la formation de composés chiraux. Le professeur Corey (6) a démontré qu'il est possible de synthétiser ces composés avec d'excellents excès énantiomériques et de bons rendements par la réaction de Diels-Alder intermoléculaire en utilisant un acide de Lewis chiral.

Nous avons donc envisagé d'étudier la même réaction énantiosélective mais, cette fois-ci, dans un processus transannulaire. Malheureusement, le schéma 19 démontre qu'aucun adduit tricyclique n'a été isolé. Aucune réaction ne s'est produite par l'addition du macrocycle **9** à une solution de l'acide de Lewis de Corey **64** à  $-78^{\circ}\text{C}$ . L'augmentation de la température à  $25^{\circ}\text{C}$  n'a donné aucun changement. Le chauffage à reflux du macrocycle **9** en solution dans le toluène en présence de l'acide **64** n'a également rien donné. Le chauffage a plutôt conduit à la dégradation de l'acide de Lewis **64**. Il est évident que l'acide de Lewis de Corey n'est pas assez puissant pour induire la réaction de Diels-Alder énantiosélective dans le cas du macrocycle **9**.

Une seule tentative de Diels-Alder énantiosélectif a été essayée. Sur cette base la formation de composé chiral par le processus transannulaire devra, pour le moment, s'effectuer par une autre voie. Les résultats de ce chapitre viennent confirmer que la présence d'un groupement activateur cétone sur le diénophile abaisse la température de la réaction de Diels-Alder transannulaire d'environ  $150$  à  $275^{\circ}\text{C}$  par rapport au macrocycle non activé et ne permet pas, pour le moment, de synthèses énantiosélectives par l'utilisation d'acides de Lewis chiraux.

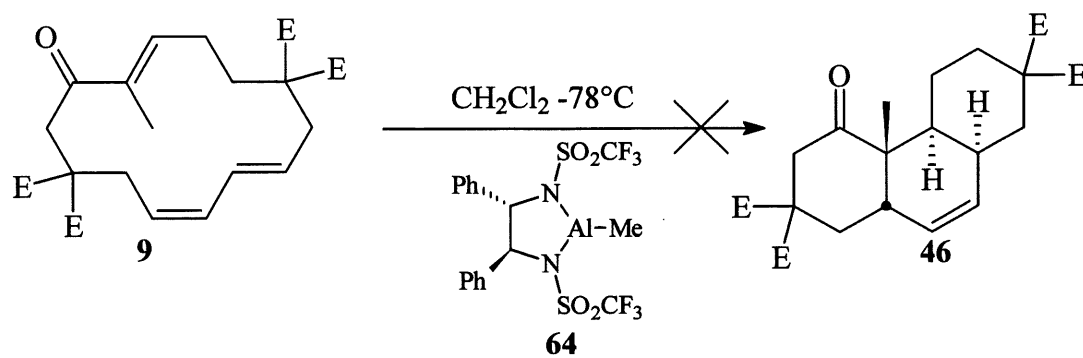


SCHÉMA 19

## CHAPITRE 3

### SYNTHÈSE DU TRICYCLE TSC (65)

#### 3.1 RÉTROSYNTHÈSE

C'est en s'inspirant des résultats obtenus dans notre laboratoire et en particulier, ceux de Barriault (28), que nous avons pu élaborer la stratégie générale suivante pour la synthèse des cassaines et phytocassanes. Pour obtenir l'un ou l'autre de ces composés, il fallait obtenir le tricycle **65** (schéma 20) qui pourrait provenir de la réaction de Diels-Alder transannulaire du macrocycle *trans-cis-cis* TCC **66**. Le macrocycle **66** pourrait être formé par substitution nucléophile de la chlorocétone par l'anion du diméthylmalonate sur le triène **67**. Le triène **68** pourrait être fabriqué à partir du couplage au palladium entre le stannane **69** et l'iodure vinylique **70**. L'iodure pourrait provenir de la réaction de Takai à partir du précurseur **71**. Et finalement, le composé **71** pourrait être obtenu de plusieurs façons à partir de l'acétate de néryl **72** disponible commercialement.

#### 3.2 SYNTHÈSE DE L'IODURE VINYLIQUE

En ce qui concerne la synthèse de l'iodure vinylique **70**, deux approches de synthèse s'offrent à nous. La première approche s'inspire des résultats de Barriault (28) et comporte, comme étape clé, une réaction d'aldol asymétrique de type Evans (33). La seconde approche s'inspire des résultats de Jung et de D'Amico (34) et comporte, comme étape clé, une époxidation de Sharpless (35) suivie d'un transfert d'hydrogène [1,2].

#### 3.3 APPROCHE PAR L'ALDOL ASYMÉTRIQUE

La séquence débute par la protection du nérol **73** (schéma 21) disponible commercialement par le chlorure de pivaloyle pour donner l'ester pivaloïque **74** avec 85 % de rendement. Cet ester

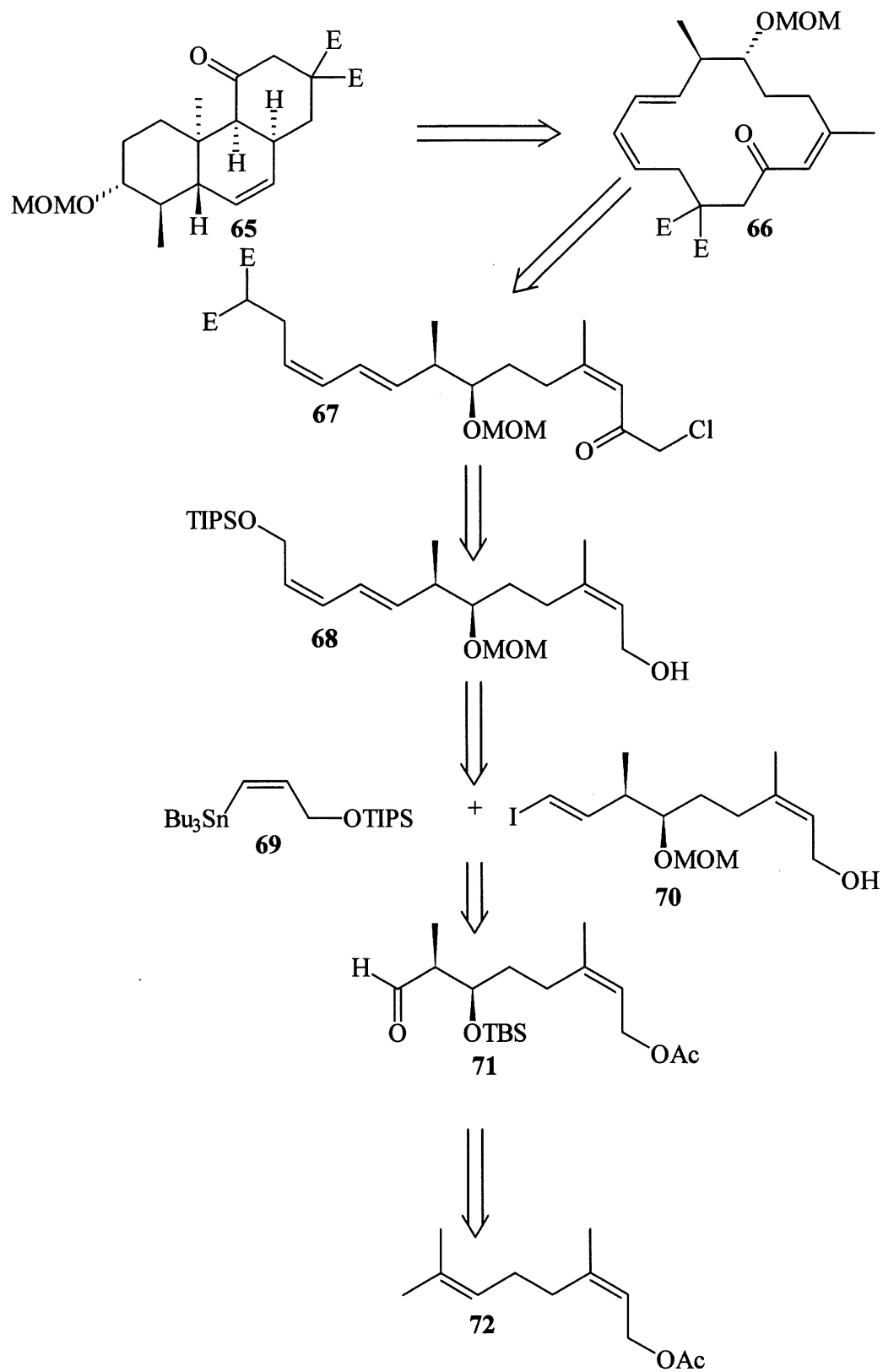


SCHÉMA 20

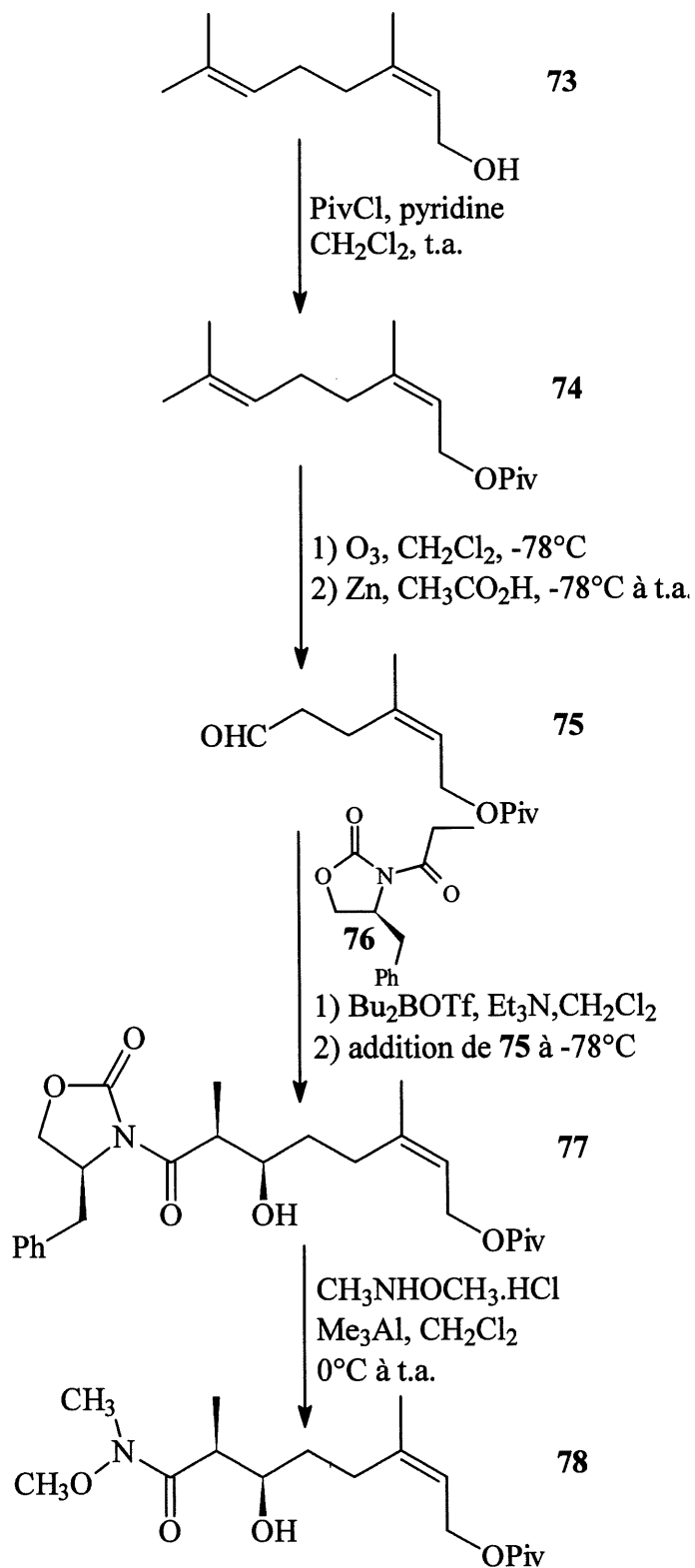


SCHÉMA 21



subit la réaction d'ozonolyse dans le dichlorométhane à  $-78^{\circ}\text{C}$ . L'ozonide formé est traité en milieu réducteur avec le zinc dans l'acide acétique à  $-78^{\circ}\text{C}$  pour conduire à l'aldéhyde **75** avec 31 % de rendement. Il est très difficile d'obtenir l'aldéhyde **75** pur car plusieurs produits secondaires sont formés lors de la réaction et rendent la séparation difficile.

L'étape clé de cette approche est la condensation aldolique de type Evans (33). Elle s'effectue par l'addition de l'aldéhyde **75** à un mélange d'oxazolidinone **76** et de triflate de dibutylbore en présence de triéthylamine à  $-78^{\circ}\text{C}$  dans le dichlorométhane pour donner le produit d'aldol *syn* **77** avec 70 % de rendement. L'excès énantiomérique du composé **77** n'a pas été déterminé étant donné qu'il est connu que la réaction d'aldol d'Evans donne des excès énantiomériques généralement supérieurs à 98 %. La protection de l'alcool secondaire **77** (schéma 22) est très difficile, voire impossible, car la présence du groupement oxazolidinone sur la molécule peut engendrer des ponts hydrogènes avec cet alcool et diminuer ainsi sa réactivité vis-à-vis les groupements protecteurs. Le composé **77** subit donc la transamidation dans les conditions de Weinreb (36) à l'aide de l'hydrochlorure de N,O-diméthylhydroxylamine et du triméthylaluminium dans le dichlorométhane à  $0^{\circ}\text{C}$  pour donner l'amide **78**, avec un bon rendement de 88 %, ainsi que l'auxiliaire chiral récupéré

L'alcool **79** peut être maintenant protégé dans les conditions d'Evans (37) avec l'hydrure de sodium et l'iodométhane dans le mélange de solvant tétrahydrofurane, N,N-diméthylformamide (3:1) à  $0^{\circ}\text{C}$  pour conduire au produit méthylé **80** avec 86 % de rendement. L'amide **80** subit la monoréduction à basse température à l'aide du DIBAL (13) dans le dichlorométhane à  $-78^{\circ}\text{C}$  pour donner l'aldéhyde **81** avec 89 % de rendement. L'ester pivaloïque clivé lors de la réduction est régénéré à l'aide du chlorure de pivaloyle en présence de pyridine dans le dichlorométhane pour donner l'aldéhyde **82** dans un rendement quantitatif.

La dernière étape consiste à introduire un iodure vinylique sur le précurseur **82**. La méthode utilisée est celle développée par Takai (38, 39). L'aldéhyde et l'iodoforme en solution dans le dioxane sont ajoutés à une suspension de chlorure de chrome (II) dans le tétrahydrofurane. L'iodure vinylique est obtenu après 30 min seulement mais l'iodoforme en excès a le même Rf

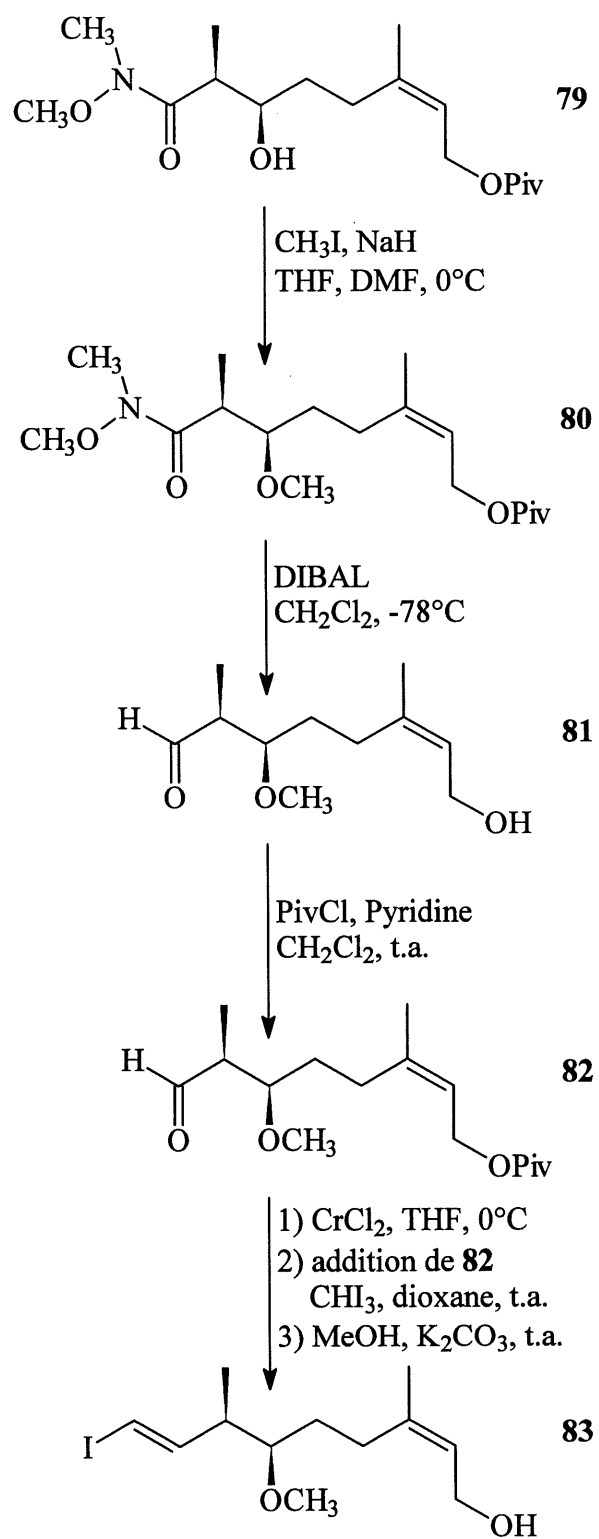


SCHÉMA 22

que le produit désiré. Afin de pallier à ce problème, l'ester pivaloïque est donc clivé à l'aide du méthanol en présence de carbonate de potassium pour donner 36 % seulement de l'iodure **83** pour les deux étapes.

Cette approche nécessite donc neuf étapes de synthèse et comporte deux réactions à très faible rendement. De plus, l'étape clé de cette séquence nécessite la synthèse d'un auxiliaire chiral **76** qui est un processus long et dispendieux. Étant donné la difficulté de synthétiser une grande quantité d'iodure **83**, une autre approche simple, plus économique et plus performante a été envisagée.

### 3.4 APPROCHE VIA LES ÉPOXYDES

#### 3.4.1 OUVERTURE D'ÉPOXYDE PAR LES HYDRURES

La première voie que nous avons étudiée est celle de l'ouverture des époxydes par des hydrures. En effet, Sharpless (40), Kishi (41) et Viti (42) ont démontré qu'il est possible d'effectuer une réaction d'ouverture d'époxyde à l'aide d'un agent réducteur tels l'hydrure de bis((2-méthoxyéthoxy)aluminium de sodium (Red-Al) et l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL) pour obtenir le diol-1,3 correspondant. Contrairement aux résultats précédents, l'essai 1 du Tableau #5 a démontré que l'ouverture réductive de l'époxyde **84** à l'aide du Red-Al dans le tétrahydrofurane a conduit au diol-1,2 **85** uniquement dans un rendement quantitatif. L'essai 2 avec, cette fois-ci, le DIBAL a également donné des résultats semblables avec un rendement quantitatif.

Le clivage de l'époxyde à l'aide du cyanoborohydrure de sodium a également été envisagé. En effet, Hutchins (43) a démontré qu'il est possible d'effectuer une ouverture d'époxyde régio et stéréosélective à partir du cyanoborohydrure de sodium et de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . L'application du procédé de Hutchins sur l'époxyde **84** n'a donné que des produits de dégradation. D'autres essais d'ouverture d'époxyde par la méthode modifiée de Hutchins (essais 4, 5, 6) n'ont donné

Tableau #5 Différents essais d'ouverture d'époxyde par des hydrures

ESSAI	<b>R = H</b>	
1	$\xrightarrow[\text{t.a. 100 \%}]{\text{Red-Al THF}}$	85
2	$\xrightarrow[0^\circ\text{C 100\%}]{\text{DIBAL CH}_2\text{Cl}_2}$	85
3	$\xrightarrow[\text{NaBH}_3\text{CN, THF}]{\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2}$	dégradation
4	$\xrightarrow[\text{TFA } 0^\circ\text{C}]{\text{NaBH}_3\text{CN}}$	dégradation
5	$\xrightarrow[\text{NaBH}_3\text{CN 85 \%}]{\text{AcOH conc.}}$	trace de 86 et 85
	<b>R = Ac</b>	
6	$\xrightarrow[\text{NaBH}_3\text{CN 85 \%}]{\text{AcOH conc.}}$	trace de 86 et 85

que des traces de diol-1,3 **86**. L'approche d'ouverture d'époxyde par des hydrures a donc été abandonnée.

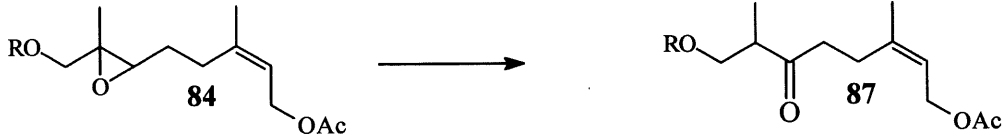
### 3.4.2 OUVERTURE D'ÉPOXYDE PAR LES ACIDES DE LEWIS

D'autres tentatives d'ouverture d'époxyde, mais cette fois-ci, avec des acides de Lewis ont été effectuées. Paquette (44) et Krief (45) ont démontré clairement par leurs travaux que les époxydes en présence d'acides de Lewis tels  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  et  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  subissent le réarrangement stéréospécifique [1,2] pour donner la cétone correspondante. Plusieurs tentatives de transformation d'époxyde **84** en dérivé cétone **87** (Tableau #6) ont été effectuées dans des conditions différentes sans aucun succès. Il semble que l'addition du  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  engendre la décomposition du précurseur de départ **84** quelque soit la température ou le solvant utilisé. L'utilisation du  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  n'a engendré aucune réaction. L'ouverture d'époxyde par des acides de Lewis a été également abandonnée.

### 3.4.3 OUVERTURE D'ÉPOXYDE PAR TRANSFERT D'HYDROGÈNE INTRAMOLÉCULAIRE

La synthèse de l'époxyde chiral **89** nécessaire à la réaction de transfert d'hydrogène débute par l'oxydation allylique catalytique de Sharpless (46) sur l'acétate de néryl **72** disponible commercialement (schéma 23). Le néryl **72** en présence d'acide salicylique et du *tert*-butyl hydroperoxyde et une quantité catalytique de dioxyde de sélénium dans le dichlorométhane sont agités durant 27 heures à la température ambiante pour donner, après un traitement réductif, l'alcool **88** avec 52 % de rendement. L'oléfine allylique subit ensuite l'époxydation asymétrique catalytique de Sharpless (35) à l'aide du (-)-diisopropyl D-tartrate, du tétraisopropoxyde de titane (IV) et du tamis moléculaire 4Å à -30°C dans le dichlorométhane pour donner l'époxyde **89**  $[\alpha]_{\text{D}} +10.7^\circ$  ( $c = 2.0$  dichlorométhane)] avec un rendement de 88 %. Nous pouvons donc obtenir une très grande quantité d'époxyde **89** (50 g) d'une manière très économique et très rapide.

**Tableau #6** Différents essais d'ouverture d'époxyde par des acides de Lewis

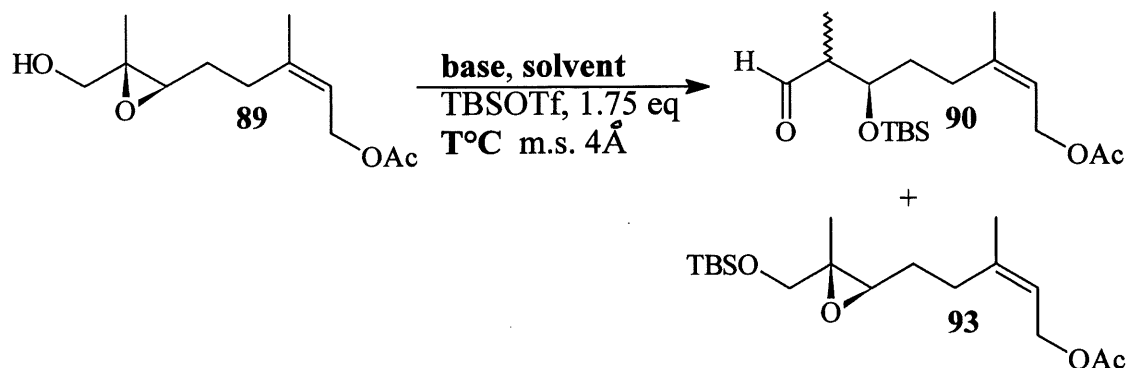


<b>ESSAI</b> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px; margin-left: 10px;"><b>R = H</b></span>	<b>ESSAI</b> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px; margin-left: 10px;"><b>R = PMB</b></span>
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <b>1</b>  <math>\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{ t.a.}]{\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2}</math> </div> <div style="text-align: center;">             dégradation           </div> </div>	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <b>7</b>  <math>\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{ t.a.}]{\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2}</math> </div> <div style="text-align: center;">             dégradation           </div> </div>
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <b>2</b>  <math>\xrightarrow[\text{Et}_2\text{O t.a.}]{\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2}</math> </div> <div style="text-align: center;">             dégradation           </div> </div>	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <b>8</b>  <math>\xrightarrow[\text{toluène t.a.}]{\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2}</math> </div> <div style="text-align: center;">             dégradation           </div> </div>
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <b>3</b>  <math>\xrightarrow[\text{toluène t.a.}]{\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2}</math> </div> <div style="text-align: center;">             dégradation           </div> </div>	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <b>9</b>  <math>\xrightarrow[\text{Et}_2\text{O t.a.}]{\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2}</math> </div> <div style="text-align: center;">             dégradation           </div> </div>
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <b>4</b>  <math>\xrightarrow[\text{THF } -78^\circ\text{C}]{\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2}</math> </div> <div style="text-align: center;">             dégradation           </div> </div>	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <b>10</b>  <math>\xrightarrow[\text{Et}_2\text{O t.a.}]{\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2}</math> </div> <div style="text-align: center;">             produit de départ           </div> </div>
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <b>5</b>  <math>\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2 -78^\circ\text{C}]{\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2}</math> </div> <div style="text-align: center;">             dégradation           </div> </div>	
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <b>6</b>  <math>\xrightarrow[\text{Et}_2\text{O t.a.}]{\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2}</math> </div> <div style="text-align: center;">             produit de départ           </div> </div>	

La stratégie utilisée pour ouvrir les époxydes par transfert d'hydrure intramoléculaire a été développée par Jung et D'Amico (34) en 1993. En effet, Jung et D'Amico ont démontré qu'il est possible d'obtenir des produits d'aldol *syn* ou *anti* par l'ouverture d'époxyde chiral à l'aide du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle et de diisopropyléthylamine à -42°C par transfert d'hydrure [1,2] avec un rendement supérieur à 75 % et des excès énantiomériques supérieurs à 85 %. Une partie des résultats de l'application du procédé de Jung et de D'Amico sur le précurseur **89** est résumée dans le Tableau #7. Les essais 1 à 9 démontrent clairement que l'encombrement de la base est un facteur très important dans cette réaction. L'utilisation de la 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine, une base très encombrée, donne un excellent rendement de 90 % d'aldéhyde **90** et 10 % seulement d'époxy-alcool **93** protégé sous forme de dérivé silylé.

La formation de l'époxyde **93** n'est pas surprenante, car ce composé est un intermédiaire de la réaction. En effet, Jung et D'Amico ont démontré que le mécanisme de réaction débute, dans un premier temps, par la protection de l'alcool **89** sous forme de dérivé silylé **93** et ce dérivé silylé **93** subit, dans un deuxième temps, le transfert d'hydrure [1,2] intramoléculaire pour donner le produit d'aldol *syn* **90**. La formation du dérivé **93** correspond donc à une réaction incomplète et peut être supprimée par l'addition supplémentaire de base et de triflate de silyle au milieu réactionnel.

L'essai 1 a effectivement démontré que la 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine est une excellente base pour effectuer cette réaction mais son coût très élevé limite son utilisation sur de petite quantité seulement. D'autres base ont été essayées afin de la remplacer mais seule la collidine (essai 2) a donné de bons résultats. La 2,4,6-collidine sera donc la base utilisée pour effectuer la réaction d'ouverture d'époxyde **89** car elle est peu dispendieuse et donne un excellent rendement d'aldéhyde **90**. L'essai 10 démontre que le solvant est également important dans cette réaction, car aucun produit réarrangé n'a été obtenu dans le tétrahydrofurane. Les essais 11 et 12 ont démontré que la température joue également un rôle important dans cette réaction. L'essai effectué à 0°C a conduit uniquement à la protection de l'alcool et l'essai à -78°C a donné une réaction incomplète.



**Tableau #7 Conditions et rendements des différents essais de la réaction d'ouverture d'époxyde **89** par transfert d'hydrogène intramoléculaire**

ESSAI	T °C	SOLVANT	BASE 1.8 eq	RENDEMENT 90 %*	RENDEMENT 93 %*
1	-40	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylpyridine	90	10
2	-40	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2,4,6-collidine	85	15
3	-40	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2,6-lutidine	50	50
4	-40	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DIPEA	35	65
5	-40	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	15	85
6	-40	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	pyridine	0	100
7	-40	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMAP	0	100
8	-40	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DBU	0	80
9	-40	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DABCO	0	0
10	-40	THF	2,4,6-collidine	0	100
11	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2,4,6-collidine	0	100
12	-78	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2,4,6-collidine	50	50

\* rendement évalué par RMN



Nous poursuivons donc la synthèse de l'iodure vinylique **70** (schéma 23) par le transfert d'hydrure intramoléculaire sur le synthon **89**. La réaction s'effectue à l'aide de la 2,4,6-collidine (1.8 eq) et du tamis moléculaire 4Å suivis de l'addition rapide de trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (1.75 eq) à -40°C dans le dichlorométhane. L'agitation à -40°C est maintenue durant 48 h puis une autre quantité de base (1.8 eq) et de triflate de silyle (1.75 eq) est ajoutée pour compléter la réaction et donner 91 % d'aldéhyde **90** sous forme de mélange de diastéréoisomères (6:1) et 2 % d'éther d'énol **91**. Le résultat de la transformation du composé **89** en aldéhyde **90** au schéma 23 est différent du résultat obtenu à l'essai 2 du Tableau #7 car une quantité supplémentaire de réactifs a été ajoutée afin de compléter la réaction. Les diastéréoisomères sont inséparables sur une colonne de gel de silice par chromatographie-éclair et ils sont utilisés à la réaction suivante sous forme de mélange.

L'éther d'énol **91** étant sensible sur la silice n'a pas été purifié. Le spectre de résonance magnétique nucléaire de protons 300 MHz très complexe du composé **91** n'a pas permis de déterminer la stéréochimie de la nouvelle oléfine formée. L'hydrolyse en milieu acide de l'éther d'énol **91** a donné l'aldéhyde insaturé **92** de jonction *trans* dans un rendement quantitatif. La stéréochimie de la nouvelle oléfine formée a été prouvée par l'analyse du spectre de résonance magnétique nucléaire de protons NOESY 300 MHz.

La formation de diastéréoisomères ne provient probablement pas du transfert d'hydrure car c'est un processus concerté et stéréospécifique. Elle pourrait probablement venir du clivage en milieu basique de l'éther d'énol.

La synthèse se poursuit avec la formation de l'iodure vinylique par la réaction de Takai (38, 39) (schéma 24). La réaction s'effectue par l'addition d'une solution d'aldéhyde **90** et d'iodoforme dans le dioxane à une suspension de chlorure de chrome (II) dans le tétrahydrofurane. Le mélange est chauffé durant 30 min à 60°C pour donner l'iodure **94** sous forme de mélange de diastéréoisomères (6:1) avec 70 % de rendement. La stéréochimie de

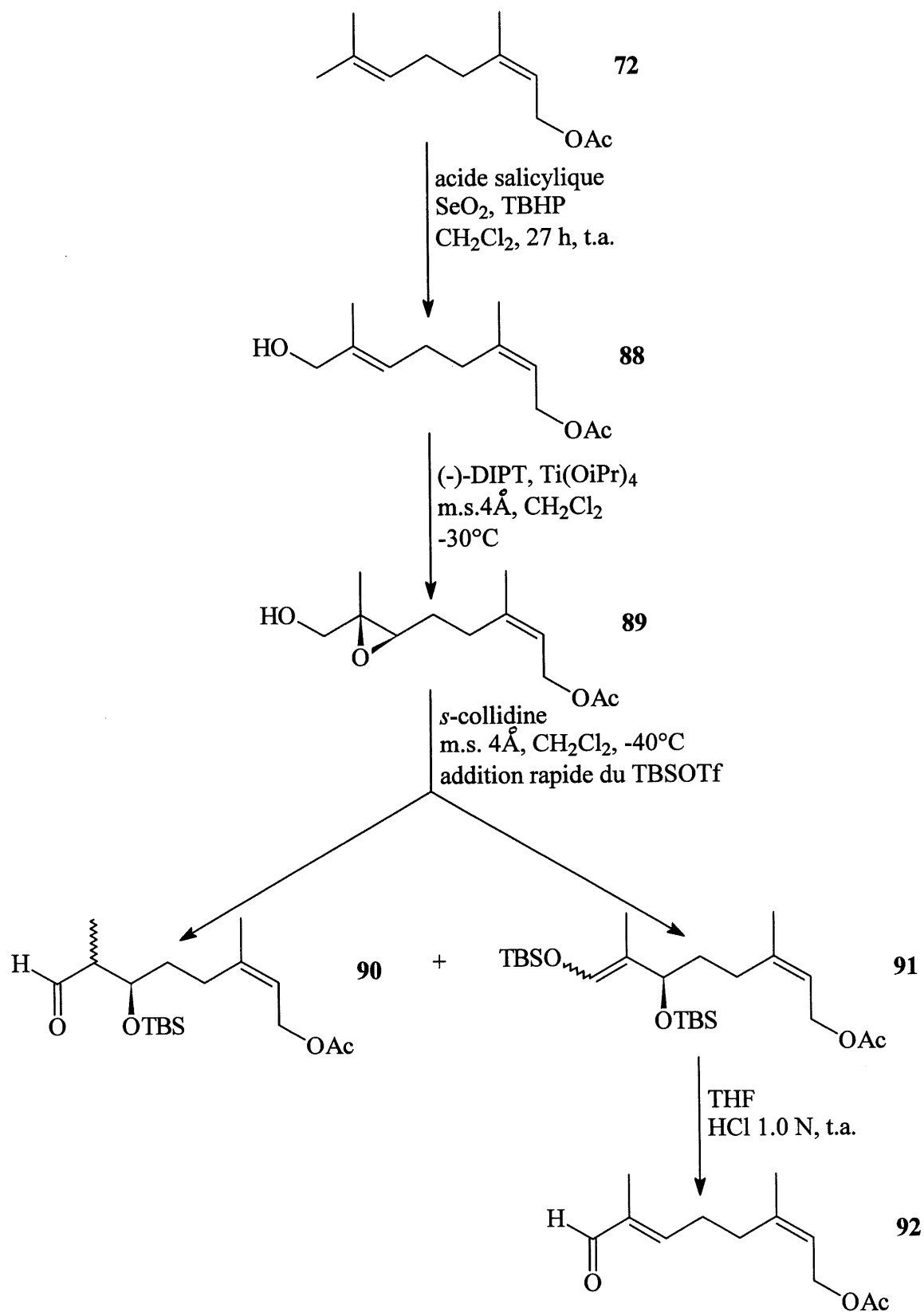
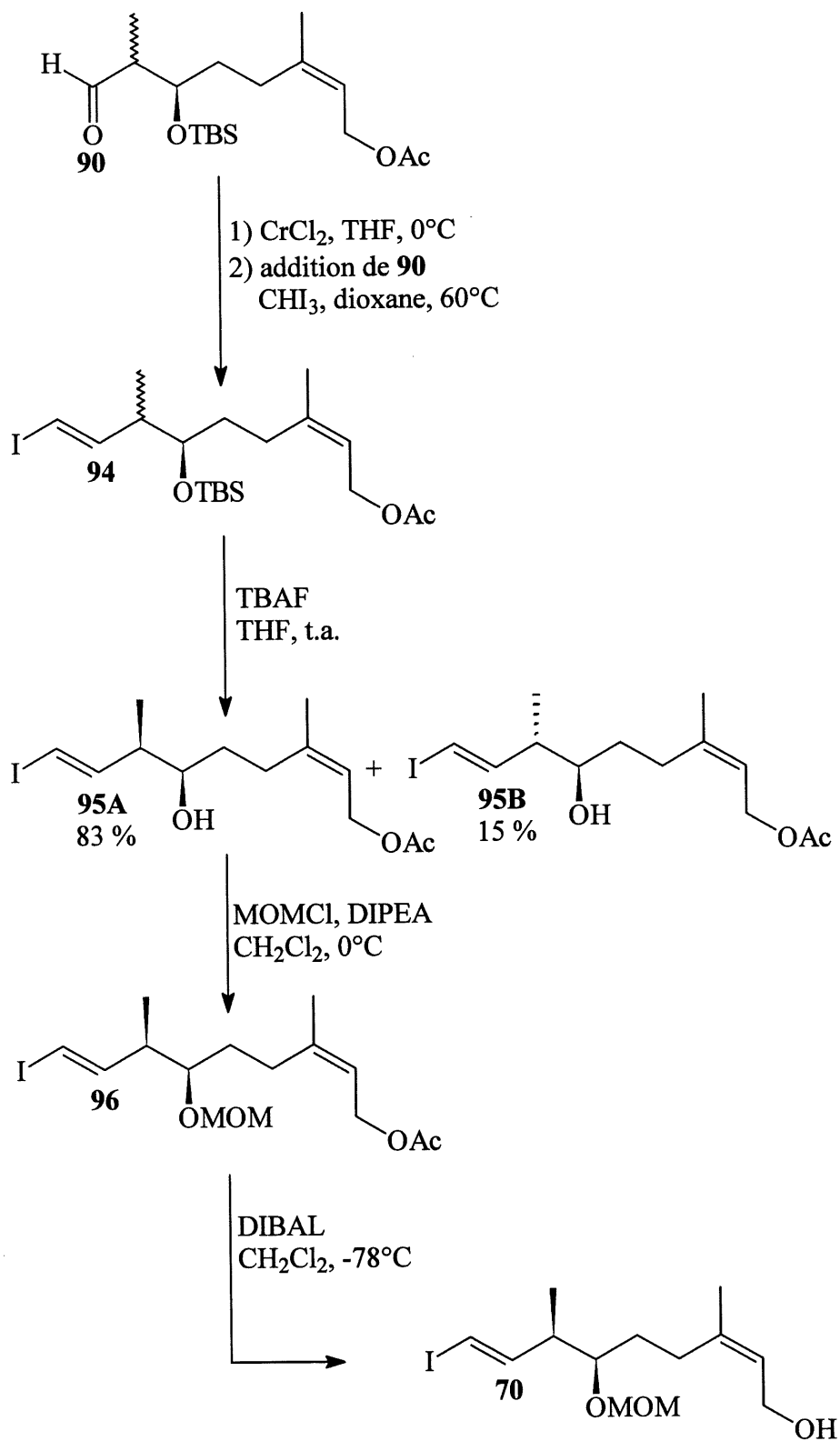


SCHÉMA 23



### SCHÉMA 24

l'iodure *trans* a été confirmée par l'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire de protons 300 MHz. Afin de séparer les deux diastéréoisomères, l'éther silylé est clivé à l'aide de fluorure de tétrabutylammonium pour conduire aux alcools **95A**  $[[\alpha]_D +22.75^\circ$  ( $c = 2.0$  dichlorométhane)] et **95B**  $[[\alpha]_D -20.0^\circ$  ( $c = 2.0$  dichlorométhane)] avec des rendements respectifs de 83 % et 15 %. Les deux diastéréoisomères sont séparés facilement par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice. Le produit d'alcool *syn* majoritaire **95A** est protégé avec le chlorométhyl méthyl éther en présence de diisopropyléthylamine pour donner l'iodure **96**  $[[\alpha]_D +34.55^\circ$  ( $c = 2.0$  dichlorométhane)] avec 96 % de rendement. La synthèse de l'iodure vinylique **70** se termine par la réduction de l'acétate avec le DIBAL (13) dans le dichlorométhane à  $-78^\circ\text{C}$  pour donner l'alcool libre **70**  $[[\alpha]_D +41.35^\circ$  ( $c = 2.0$  dichlorométhane)] avec un très bon rendement de 97 %.

La synthèse de l'iodure vinylique **70** s'effectue en sept étapes seulement et les deux premières étapes de cette séquence n'exige qu'une quantité catalytique de réactif. De plus, la synthèse n'a pas nécessité de séparation difficile.

### 3.5 SYNTHÈSE DU STANNANE

La synthèse du stannane **69** (schéma 25) peut s'effectuer de plusieurs façons. La stratégie de synthèse utilisée s'inspire des travaux de Jean-Francois Normant (47) et débute par l'addition de l'iodure de sodium sur le propiolate d'éthyle (**97**) commercial dans l'acide acétique glacial à  $70^\circ\text{C}$  durant 12 h pour donner l'iodure **98** avec 88 % de rendement. La stéréochimie de l'iodure **98** formé est confirmée par l'analyse du spectre de résonance magnétique nucléaire de protons 300 MHz.

La réduction de l'ester éthylique s'effectue à l'aide du DIBAL (13) dans le dichlorométhane à  $-78^\circ\text{C}$  pour donner 92 % d'alcool **99**. Il est très important de maintenir la température à  $-78^\circ\text{C}$  afin d'éviter l'isomérisation de la double liaison *cis* en double liaison *trans*. L'alcool allylique **99** est protégé sous forme d'éther silylé à l'aide du trifluorométhanesulfonate de

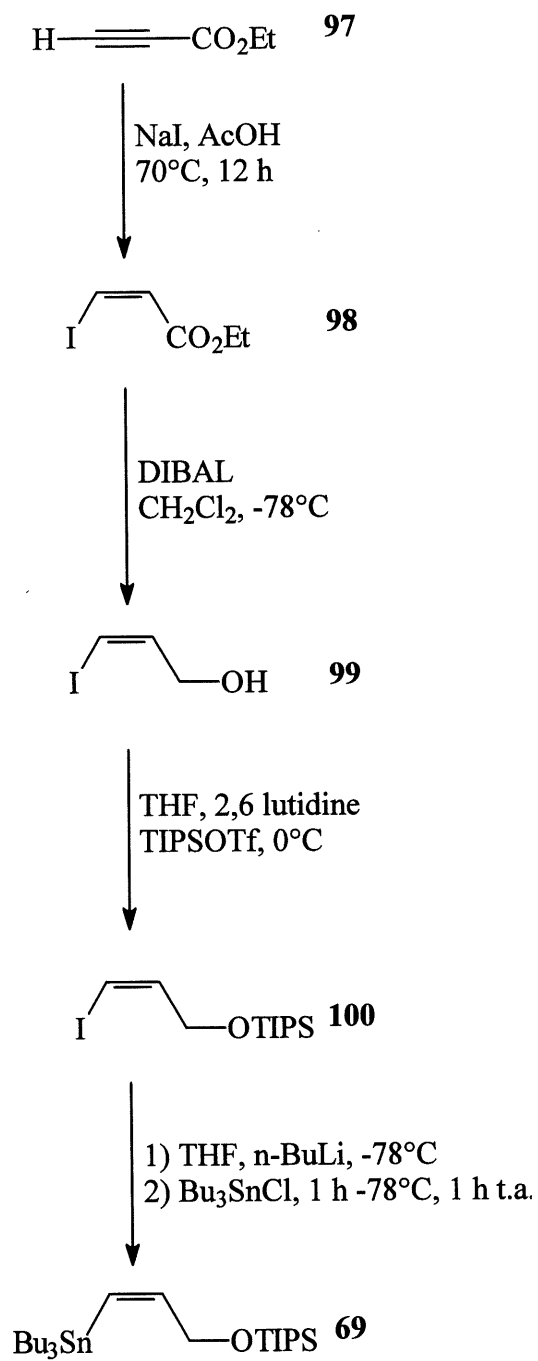


SCHÉMA 25

triisopropylsilyle et de 2,6-lutidine (19) dans le tétrahydrofurane à 0°C pour donner l'iodure **100** avec 90 % de rendement. La dernière étape consiste à remplacer l'iodure par un groupement tributylétain. La réaction s'effectue, dans un premier temps, par la transmétallation de l'iodure vinylique **100** par le butyllithium dans le tétrahydrofurane à -78°C suivie de l'addition du chlorure de tributylétain à -78°C. L'agitation est poursuivie durant 1 h à -78°C pour donner 76 % de rendement de stannane **69**. La synthèse du stannane **69** s'effectue en quatre étapes et ne comporte aucune séparation difficile.

### 3.6 COUPLAGE AU PALLADIUM

La stratégie utilisée pour le couplage au palladium s'inspire des travaux développés par Stille (48) pour la fusion d'un iodure vinylique et d'un stannane. La réaction s'effectue (schéma 26) par l'addition du bis(acétonitrile)dichloropalladium (II) à une solution dégazée de stannane **69** et d'iodure vinylique **70** dans un mélange de tétrahydrofurane et de N,N-diméthylformamide (1:4) à la température ambiante pour donner le triène **68**  $[[\alpha]_D +19.2^\circ$  (c = 2.0 dichlorométhane)] avec 85 % de rendement.

### 3.7 SYNTHÈSE DE LA CHLOROCÉTONE

La séquence débute par l'oxydation de l'alcool allylique **68** (schéma 26) par la méthode de SWERN (11) pour donner l'aldéhyde allylique **101**  $[[\alpha]_D +11.6^\circ$  (c = 2.0 dichlorométhane)] avec 85 % de rendement. Par la suite, l'aldéhyde subit une alkylation avec le chlorométhyllithium obtenu par transmétallation du butyllithium avec le chloriodométhane (26). Le produit homologué **102**  $[[\alpha]_D +21.45^\circ$  (c = 2.0 dichlorométhane)] est obtenu avec un rendement de 85 %. L'alcool secondaire de la chlorohydrine **102** est protégé à l'aide du 2-méthoxypropène en présence d'une quantité catalytique de *p*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS) dans le dichlorométhane pour donner le triène **103**  $[[\alpha]_D +16.40^\circ$  (c = 2.0 dichlorométhane)] avec seulement 58 % de rendement.



### SCHÉMA 26

Le groupement protecteur 1-méthoxyisopropoxy (MOP) est très sensible en milieu acide. La purification du triène **103** sur une colonne de gel de silice entraîne l'hydrolyse partielle du groupe protecteur MOP; ce qui explique le faible rendement de réaction. L'insertion d'un autre groupement protecteur plus stable devrait donc être envisagée.

La synthèse se poursuit avec la désilylation (30) du composé **103** par le fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane pour donner 80 % d'alcool allylique **104**  $[[\alpha]_D +29.1^\circ$  ( $c = 1.0$  dichlorométhane)]. L'alcool **104** est, dans un premier temps, transformé en chlorure allylique par la méthode de Schreiber (22) en utilisant l'hexachloroacétone et la triphénylphosphine dans le tétrahydrofurane à  $-20^\circ\text{C}$ . Le chlorure allylique obtenu n'est pas purifié mais sert immédiatement à alkyler le diméthylmalonate (27). La réaction s'effectue par l'addition du chlorure à l'anion du diméthylmalonate dans le tétrahydrofurane et le N,N-diméthylformamide pour donner le produit homologué après 1 h d'agitation. Le mélange réactionnel est traité avec une solution d'acide chlorhydrique 0.1 N dans le tétrahydrofurane pour donner l'alcool secondaire libre **105**  $[[\alpha]_D +45.8^\circ$  ( $c = 1.0$  dichlorométhane)] avec un rendement de 77 % pour les trois étapes consécutives. Finalement, la chlorohydrine **105** est oxydée en chlorocétone **67** à l'aide de périodine de Dess-Martin (17) avec un très bon rendement de 90 %  $[[\alpha]_D -6.17^\circ$  ( $c = 0.47$  dichlorométhane)].

### 3.8 MACROCYCLISATION

La stratégie utilisée pour la macrocyclisation s'inspire des résultats obtenus par Barriault (28) et Couturier (29). La chlorocétone **67** en solution dans l'acétonitrile est additionnée très lentement, sur une période de 5 h, à l'aide d'une pompe à seringue, à une suspension de carbonate de césium et d'iodure de césium dans l'acétonitrile à  $45^\circ\text{C}$ . La concentration finale est de  $1.7 \times 10^{-3}$  M et la réaction est agitée 6 h supplémentaires après l'addition de la chlorocétone **67**. Le macrocycle **66** est obtenu sous forme de solide blanc avec un excellent rendement de 83 %. Le point de fusion est de  $98-100^\circ\text{C}$  et  $[[\alpha]_D -1.55^\circ$  ( $c = 2.0$  dichlorométhane)]. Aucune trace de dimère n'a été décelée. De plus, il est très important de



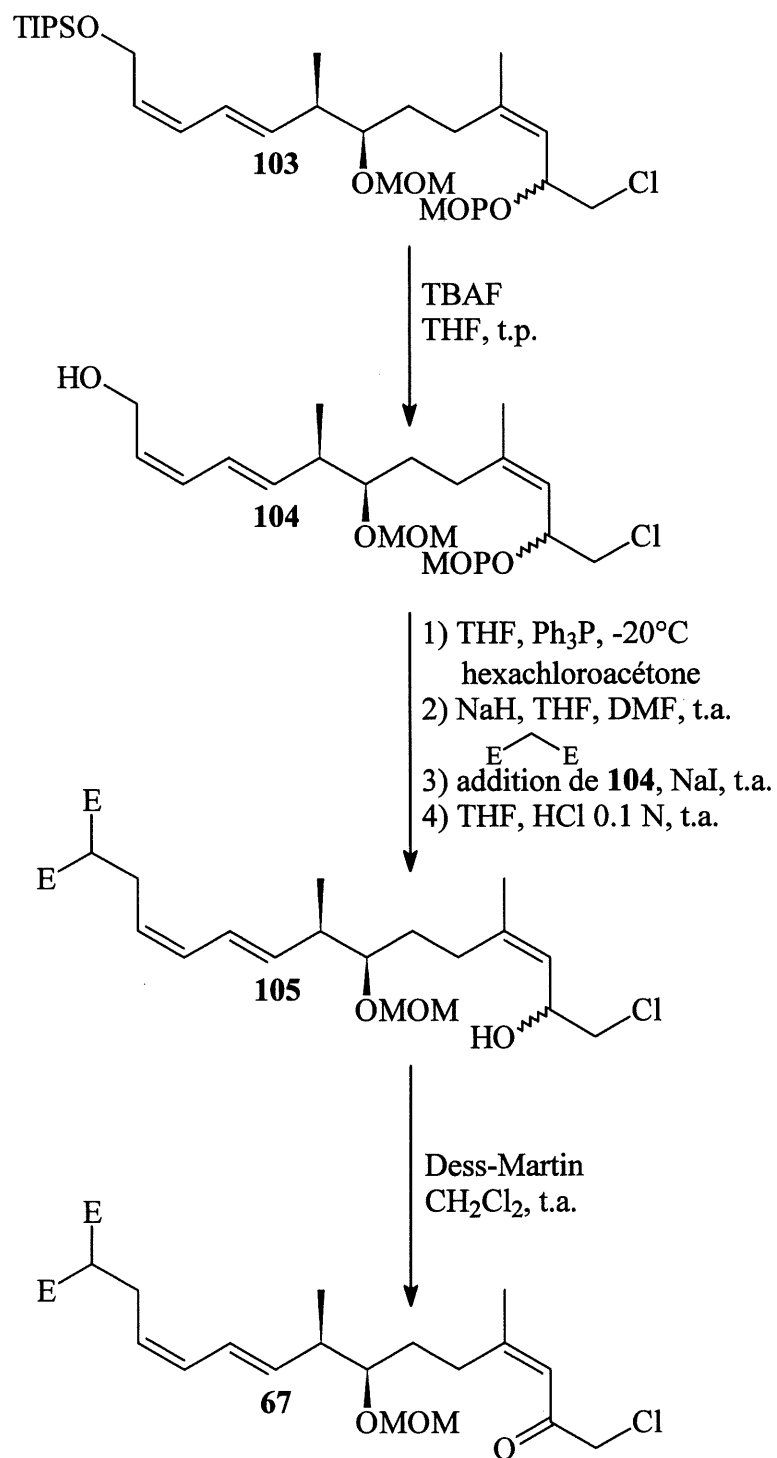
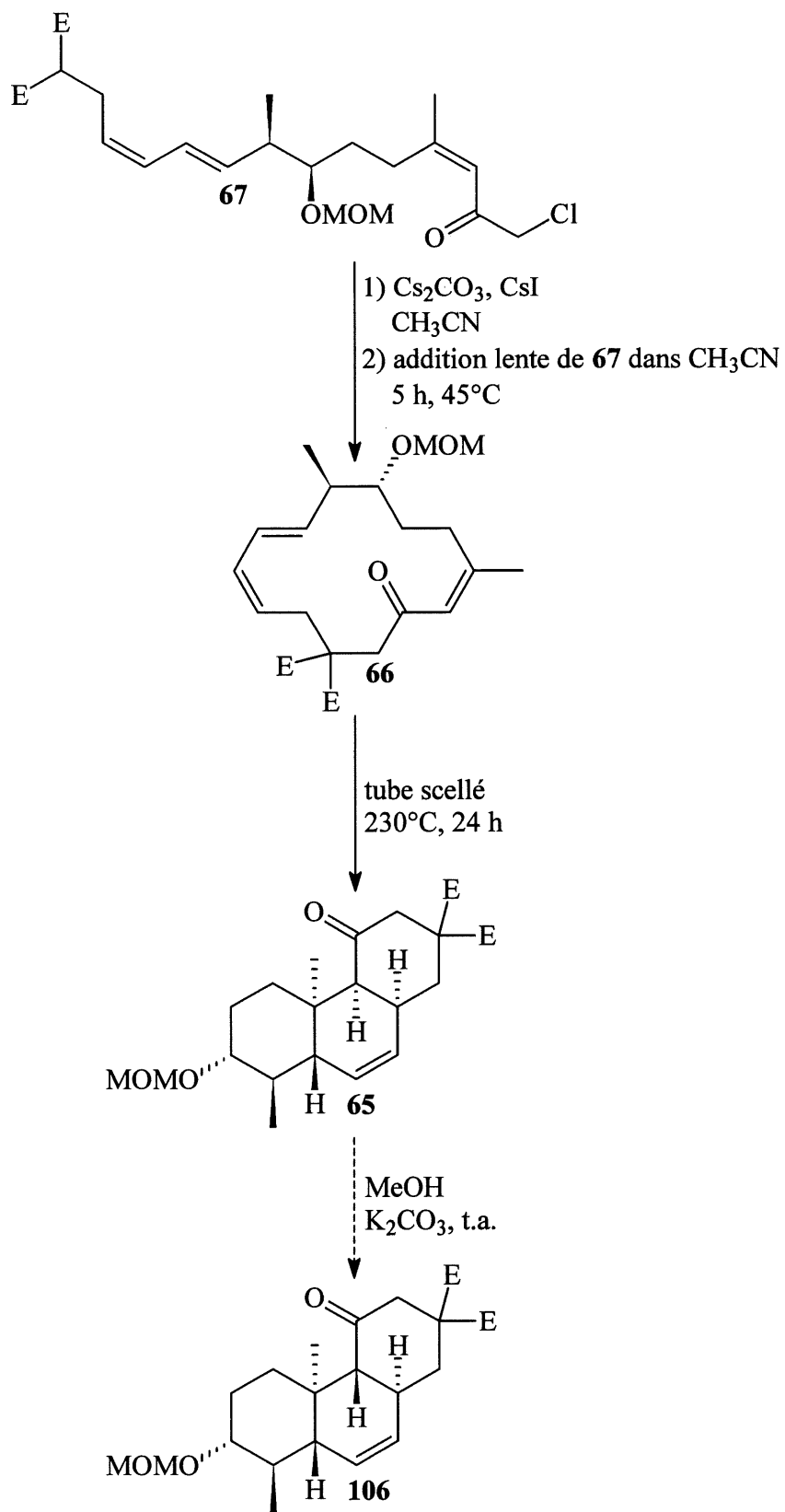


SCHÉMA 27



### SCHÉMA 28

ne pas appliquer un chauffage supérieur à 45°C, car ceci entraîne la décomposition de la chlorocétone **67**.

### 3.9 DIELS-ALDER TRANSANNULAIRE

Plusieurs tentatives de transformation du macrocycle **66** en tricycle **65** ont été effectuées et une partie de ces résultats est résumée dans le Tableau #8. La procédure habituelle pour effectuer la réaction de Diels-Alder transannulaire consiste à chauffer le précurseur macrocyclique avec un solvant dégazé dans un tube de pyrex lavé préalablement à l'ammoniaque, l'eau et à l'acétone. Par la suite, le tube est introduit dans un four à chromatographie en phase gazeuse capillaire.

**Tableau #8 Conditions et rendements de différents essais de la réaction de Diels-Alder transannulaire sur le macrocycle 66**

ESSAI	SOLVANT	TEMPS h	T° C	MACROCYCLE 66 %*	TRICYCLE 65 %*
1	toluène	13	150	100	0
2	toluène	24	175	95	5
3	toluène	24	200	20	80
4	toluène	24	225	0	100

\* rendement évalué par RMN

Il est clair qu'à 150°C (essai 1), la température n'est pas assez élevée car 100 % du macrocycle de départ **66** est récupéré. En élevant la température à 175°C (essai 2) durant 24 h, seulement

5 % de tricycle **65** est formé. La température minimale de réaction de Diels-Alder transannulaire du macrocycle **66** est donc de 175°C. En chauffant le macrocycle à 200°C durant 24 h (essai 3), 20 % du macrocycle de départ **66** n'a pas réagi. Cette réaction incomplète nous indique que la réaction de Diels-Alder est très lente car la température imposée est de 25°C supérieur à la température minimale de 175°C (essai 2) requise pour la réaction de Diels-Alder. L'essai 4 démontre qu'en augmentant la température à 225°C, 100 % du tricycle **65** est obtenu. Pour des raisons pratiques, les autres essais de Diels-Alder ont été effectués à 230°C durant 24 h. Des rendements de tricycle **65**  $[[\alpha]_D +116.32^\circ$  ( $c = 2.0$  dichlorométhane)] variant entre 93 et 100 % ont été obtenus (schéma 28).

### 3.10 DIELS-ALDER TRANSANNULAIRE CATALYSÉ

La réaction de Diels-Alder transannulaire catalysée par des acides de Lewis s'effectue généralement dans un petit ballon et non dans un tube scellé. Les solvants utilisés sont dégazés et les réactions sont suivies par chromatographie sur couche mince. Plusieurs tentatives de Diels-Alder transannulaire catalysé ont été essayées et une partie de ces résultats est compilée dans le Tableau #9.

**Tableau #9 Conditions et rendements de différents essais de la réaction de Diels-Alder transannulaire activée sur le macrocycle 66**

ESSAI	SOLVANT	ACIDE DE LEWIS	T°C	MACROCYCLE 66 % <sup>1</sup>	TRICYCLE 65 % <sup>1</sup>
1	chlorobenzène	SnCl <sub>4</sub>	25 à 80.	0	0
2	chlorobenzène	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	25 à 80	0	0
3	chlorobenzène	Yb(fod) <sub>3</sub>	140	50	14
4*	chlorobenzène	Yb(fod) <sub>3</sub>	200	0	0

\* essai dans un tube de pyrex scellé

<sup>1</sup> rendement évalué par RMN

Contrairement au chapitre 2, il semble impossible d'abaisser la température de Diels-Alder du macrocycle **66** par des acides de Lewis. Les essais 1, 2 et 4 démontrent clairement qu'aucun adduit tricyclique **65** n'a été obtenu par l'utilisation d'acides de Lewis tels que le SnCl<sub>4</sub>, BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> et le Yb(fod)<sub>3</sub>. Seul l'essai 3 a démontré une légère activation en utilisant le Yb(fod)<sub>3</sub> à reflux dans le chlorobenzène. Ces résultats suggèrent donc que la complexation du carbonyle du macrocycle **66** avec un acide de Lewis empêche la réaction de Diels-Alder transannulaire en augmentant l'énergie d'activation pour atteindre l'état de transition. En effet, le schéma 29 et l'examen des modèles moléculaires démontre qu'il faut déconjuguer la cétone et la double liaison par rotation du lien pour pouvoir obtenir le composé **65** avec le cycle B bateau, conformation exigée par la réaction de Diels-Alder transannulaire.

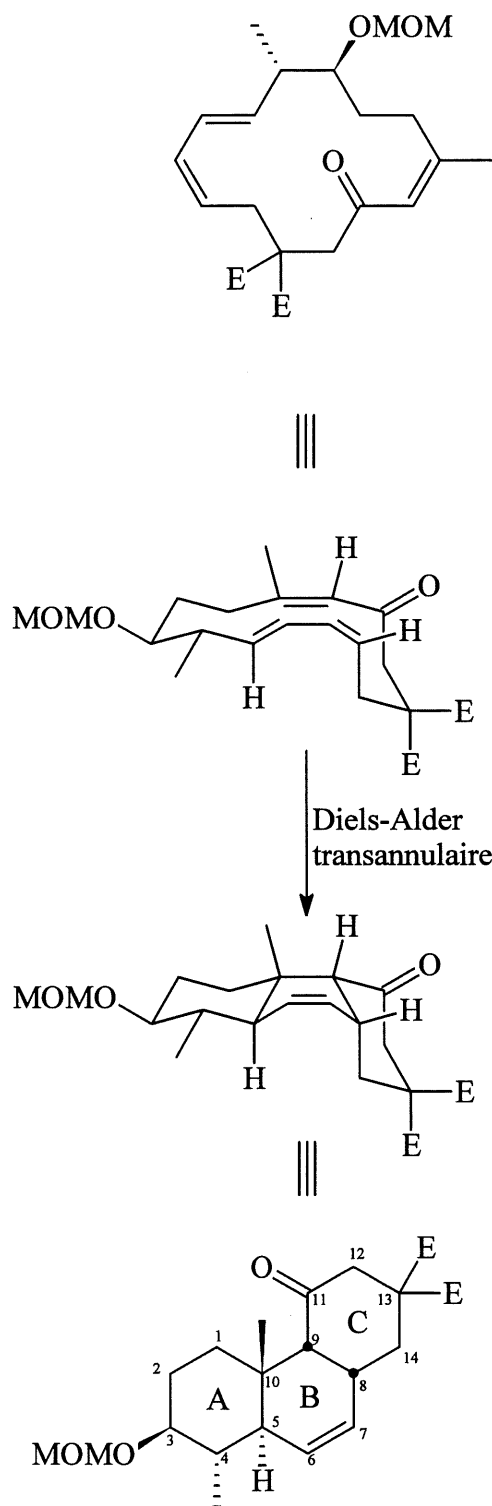


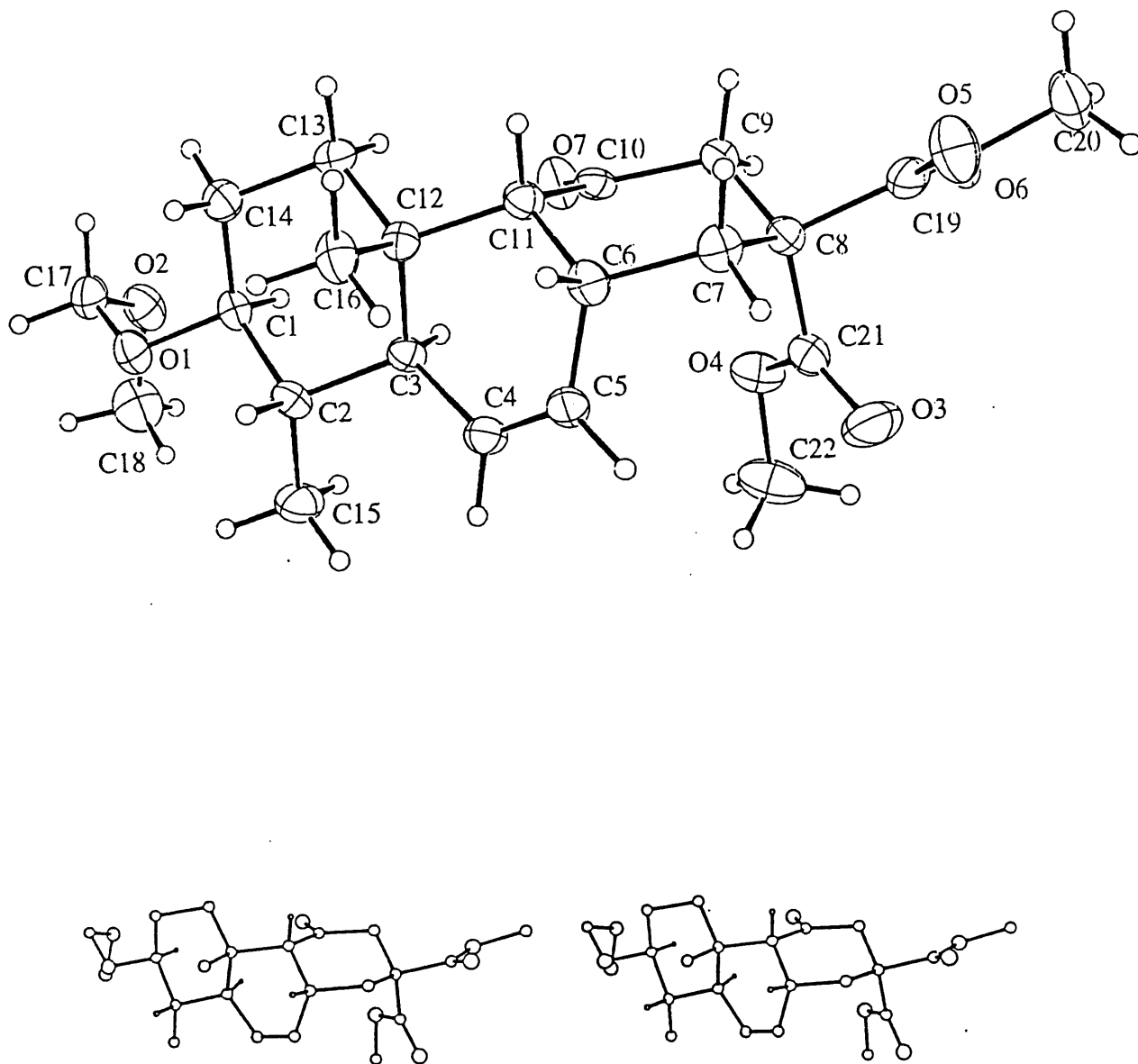
SCHÉMA 29

### 3.11 ÉPIMÉRISATION DU TRICYCLE TSC

L'épimérisation du tricycle TSC **65** en tricycle TAT **106** (schéma 28) a été effectuée dans le méthanol en présence de carbonate de potassium. Après seulement 30 min, tout le tricycle **65** était transformé en ce qui semble être le composé **106**. Seul un spectre de résonance magnétique nucléaire de protons 300 MHz a été effectué afin d'en analyser la structure. Le manque de temps et la fin de ma maîtrise nous a obligé à interrompre notre étude à cette étape.

### 3.12 PREUVE DE STRUCTURE

La stéréochimie en jonction de cycles du tricycle **65** formé était prévisible étant donné la conformation (schéma 29) que le macrocycle **66** devait prendre à l'état de transition. Le tricycle **65** a été partiellement caractérisé par l'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire de protons COSY 300 MHz et par découplages sélectifs. Finalement, le tricycle **65** a été soumis à la spectroscopie de diffraction des rayons-X. Le résultat obtenu (Figure 4) confirme d'une façon sans équivoque la stéréochimie du tricycle **65**.



**FIGURE 4.** Rayon-X du tricycle 65 démontrant clairement la stéréochimie TSC aux jonctions de cycles A-B et B-C



## CONCLUSION

Dans un premier temps, nous avons démontré que la présence d'un groupement activateur tel le triisopropylsilyloxy sur le diénophile d'un macrocycle CTT, abaisse la température de la réaction de Diels-Alder transannulaire d'environ 128°C par rapport à un même macrocycle sans substituant.

Dans un deuxième temps, nous avons également démontré qu'un groupement activateur telle une cétone sur le diénophile d'un macrocycle CTT abaisse la température de la réaction de Diels-Alder transannulaire d'environ 150°C par rapport à un même macrocycle sans substituant. De plus, la complexation du carbonyle par des acides de Lewis puissants dans la réaction de Diels-Alder transannulaire permet d'abaisser la température de réaction d'environ 275°C par rapport à un macrocycle non activé. Par contre, nous avons montré qu'il est impossible d'effectuer une réaction énantiosélective de Diels-Alder dans un processus transannulaire, par l'utilisation d'acide de Lewis chiraux.

Et finalement, nous avons développé une nouvelle stratégie générale de synthèse de tricycles TAT optiquement actifs en seulement 19 étapes. Nous avons démontré que dans le cas du triène TCC, la macrocyclisation se fait très bien entre la fonction chlorocétone et l'anion malonique. Nous avons également réussi à substituer la réaction d'aldol d'Evans par une réaction d'ouverture d'époxyde stéréospécifique et plus économique.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### REMARQUES GÉNÉRALES

Les réactions sont effectuées sous une atmosphère inerte (azote ou argon) dans un appareillage sec. Tous les solvants utilisés dans les réactions sont distillés sous atmosphère inerte (azote). Le tableau # 10 contient les solvants et les agents utilisés pour la purification.

**Tableau #10 Méthode de préparation des solvants anhydres utilisés**

Solvants	Agents de distillation	Agents de conservation
Acétonitrile	Hydruure de calcium	Hydruure de calcium
N,N Diméthylformamide	Hydruure de calcium	Hydruure de calcium
Dichlorométhane	Hydruure de calcium	Hydruure de calcium
Éther	Hydruure d'aluminium et de lithium	Sodium et benzophénone
Isopropanol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-----
Méthanol	Magnésium	Magnésium
Tétrahydrofurane	Hydruure d'aluminium et de lithium	Sodium et benzophénone
Toluène	Hydruure de calcium	Hydruure de calcium
Chlorobenzène	Hydruure de calcium	-----

Les solvants et les réactifs liquides sensibles à l'oxygène ou à l'air ont tous été transférés à l'aide d'une seringue ou ont été cannulés sous atmosphère inerte.

Les chromatographies analytiques (0.25 mm) sont effectuées sur des plaques de gel de silice Merck 60F-250. Les chromatographies préparatives sur couche mince (0.5 mm) sont effectuées sur des plaque de gel de silice Merck 60F-250. Les plaques chromatographiques sont révélées à l'aide d'une lampe à rayon ultra-violet et/ou par trempage dans une solution d'acide phosphomolybdique (10 % dans l'éthanol) ou dans une solution de vaniline dans un mélange  $\text{H}_2\text{O}-\text{H}_2\text{SO}_4-\text{MeOH}$  (1:1:2) puis chauffées sur une plaque chauffante.

Les chromatographies-éclaircies sont réalisées avec du gel de silice Merk Kiesegel 60 (230-400 Mesh. A.S.T.M.). Les spectres infrarouges sont enregistrés sous forme de film, sans solvant, sur des pastilles de chlorure de sodium avec l'aide d'un spectromètre Perkin-Elmer 1600 FT-IR. Les spectres de masse (basse et haute résolutions) sont enregistrés avec un spectromètre micromass ZAB-1F modèle VG. L'abréviation  $\text{M}^+$  représente l'ion moléculaire.

L'appareil de chromatographie en phase gazeuse utilisé est de marque Hewlett Packard série II modèle 5890. Les points de fusion sont obtenus à l'aide d'un appareil à point de fusion Büchi Schmelz punk bestimmungs calibré avec l'acide malonique à 135-137°C. Les rotations optiques sont effectuées à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer modèle 343.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire de protons  $^1\text{H}$  (300.13 MHz) et de carbone  $^{13}\text{C}$  (75.47 MHz) sont réalisés avec un spectromètre Brüker AC-300 à 25°C en utilisant le chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ) comme solvant et référence interne; 7.26 ppm pour  $^1\text{H}$  et 77.00 ppm  $^{13}\text{C}$  ou le benzène deutéré ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ); 7.15 ppm pour  $^1\text{H}$  et 128.00 ppm pour  $^{13}\text{C}$ .

Le solvant utilisé est indiqué dans chaque cas. Pour chaque signal, on donne: le déplacement chimique en partie par million (ppm), le nombre de protons présents, la multiplicité du signal, les constantes de couplage (J) en Hz ainsi que l'assignation des protons correspondants

(lorsque possible). Afin d'alléger la partie expérimentale, les abréviations suivantes sont employées pour désigner les multiplicités (Tableau #11)

**Tableau #11      Abréviations utilisées pour déterminer les multiplicités**

<b>Abréviation</b>	<b>Terme complet</b>
s	singulet
d	doublet
dd	doublet de doublets
ddd	doublet de doublets de doublets
dt	doublet de triplets
t	triplet
q	quadruplet
m	multiplet

## PARTIE EXPÉRIMENTALE DU CHAPITRE 1

### MODE OPÉRATOIRE

### SYNTHÈSE DU DIÈNE

#### (2Z)-4-Tétrahydropyranyloxybut-2-énol (20)

À une solution de (Z) but-2-ène 1,4-diol (**19**) (2.0g, 22.69 mmol) dans l'hexane (22.7 mL) à la température ambiante est ajouté le 3,4-dihydro-2H-pyrane (22.7 mL, 248.79 mmol) suivi du catalyseur  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3\text{-SiO}_2$  (909 mg, 2.26 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 6 h, filtré et concentré par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 1:1), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (2.8 g, 71 %).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 5.90 - 5.80 (1H, m,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.75 - 5.50 (1H, m,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.68 (1H, t,  $J = 3.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{O THP}$ ), 4.30 - 4.10 (4H, m,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 3.90 - 3.80 (1H, m,  $\text{OCH}_2\text{H THP}$ ), 3.60 - 3.50 (1H, m,  $\text{OCH}_2\text{H THP}$ ), 2.08 (1H, s large,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.90 - 1.50 (6H, m,  $(\text{CH}_2)_3\text{ THP}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 132.12, 127.15, 97.28, 62.19, 61.70, 57.71, 30.11, 24.99, 18.89.

IR (film,  $\nu\text{ cm}^{-1}$ ) : 3409, 2943, 2871, 1454, 1388, 1118, 1026.

SM (m/e) : 171 ( $\text{M}^+ - \text{H}$ ).

154 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ).

141 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$ ).

Masse exacte théorique : 171.1021 ( $\text{M}^+ - \text{H}$ ).

Masse exacte expérimentale :  $171.1017 \pm 0.0005$  ( $\text{M}^+ - \text{H}$ ).

**(2E, 4Z)-6-Tétrahydropyranyloxyhexa-2,4-diénoate de méthyle (22)**

À une solution de chlorure d'oxalyle (21.35 mL, 244.74 mmol) dans le dichlorométhane (1000 mL) à  $-78^{\circ}\text{C}$  est ajouté, goutte-à-goutte, le sulfoxyde de diméthyle en solution dans le dichlorométhane (60 mL). L'agitation est poursuivie durant 15 min à  $-78^{\circ}\text{C}$ . L'alcool **21** (35.08 g, 203.95 mmol) dissous dans le dichlorométhane (60 mL) est ajouté, goutte-à-goutte, sur une période de 15 min. L'agitation à  $-78^{\circ}\text{C}$  est maintenue 20 min additionnelles. De la triéthylamine (137.0 mL, 478.96 mmol) est ajoutée, le mélange réactionnel est réchauffé à la température ambiante et agité 1 h supplémentaire. De l'eau distillée (200 mL) est ajoutée et le mélange est extrait trois fois avec du dichlorométhane (300 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit est utilisé sans purification pour la réaction suivante.

À une suspension d'hydruure de sodium (60 %, 8.97 g, 224 mmol) dans le tétrahydrofurane (500 mL) à  $0^{\circ}\text{C}$  est ajouté lentement le phosphonoacétate de triméthyle (39.5 mL, 244.7 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 15 min à  $0^{\circ}\text{C}$ , 30 min à la température ambiante et la température est abaissée à  $-78^{\circ}\text{C}$ . L'aldéhyde **21** (environ 203.95 mmol) en solution dans le tétrahydrofurane (200 mL) est ajouté, goutte-à-goutte, sur une période de 15 min. Le mélange réactionnel est agité 30 min à  $-78^{\circ}\text{C}$  et 30 min à  $0^{\circ}\text{C}$ . Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (300 mL) est ajoutée et le mélange est extrait trois fois avec un mélange de solvants dichlorométhane - acétate d'éthyle, (7:3), (300 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 95:5), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (34.7 g, 75 % sur 2 étapes).

Formule brute :  $C_{12}H_{18}O_4$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 7.62 (1H, dd,  $J = 12.75$  Hz et  $J = 3.5$  Hz,  $OCH_2CH=CHCH=CH$ ), 7.23 (1H, t,  $J = 11.5$  Hz,  $OCH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.98 (1H, m,  $OCH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.90 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz,  $OCH_2CH=CHCH=CH$ ), 4.65 (1H, t,  $J = 3.0$  Hz,  $OCHO$  THP), 4.47 (1H, ddd,  $J = 14.0$  Hz et  $J = 6.0$  Hz et  $J = 1.5$  Hz,  $THPOCHH$ ), 4.29 (1H, ddd,  $J = 14.0$  Hz et  $J = 6.0$  Hz et  $J = 1.5$  Hz,  $THPOCHH$ ), 3.90 - 3.80 (1H, m,  $OCHH$  THP), 3.75 (3H, s,  $OCH_3$ ), 3.60 - 3.50 (1H, m,  $OCHH$  THP), 1.90 - 1.50 (8H, m,  $(CH_2)_3$  THP).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 166.67, 138.66, 135.67, 127.83, 122.16, 97.71, 62.70, 61.67, 51.06, 30.12, 25.05, 18.91.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 2948, 1724, 1648, 1437, 1274, 1175, 1124, 1034.

SM (m/e) : 226 ( $M^+$ ).

221 ( $M^+ - CH_3$ ).

194 ( $M^+ - HOCH_3$ ).

Masse exacte théorique : 226.1205 ( $M^+$ ).

Masse exacte expérimentale :  $226.1204 \pm 0.0006$  ( $M^+$ ).

### **(2E,4Z)-6-Tétrahydropyranyloxyhexa-2,4-diéno**l (23)

À une solution de l'ester **22** (5.79 g, 25.62 mmol) dans le dichlorométhane (150 mL) à  $-78^\circ C$  est ajouté l'hydru

Formule brute :  $C_{11}H_{18}O_3$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.56 (1H, dd,  $J = 15.5$  Hz et  $J = 5.0$  Hz,  $CH=CHCH=CHCH_2OH$ ), 6.16 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $CH=CHCH=CHCH_2OH$ ), 5.86 (1H, dt,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 5.5$  Hz,  $CH=CHCH=CHCH_2OH$ ), 5.59 (1H, dt,  $J = 11.0$  Hz et  $J = 7.0$  Hz,  $CH=CHCH=CHCH_2OH$ ), 4.65 (1H, t,  $J = 3.0$  Hz,  $OCHO$  THP), 4.37 (1H, dd,  $J = 11.0$  Hz et  $J = 7.0$  Hz,  $THPOCHH$ ), 4.30 - 4.15 (3H, m,  $THPOCHH$ ,  $CH_2OH$ ), 3.90 - 3.80 (1H, m,  $OCHH$  THP), 3.60 - 3.50 (1H, m,  $OCHH$  THP) 1.90 - 1.40 (6H, m,  $(CH_2)_3$  THP).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 134.26, 130.42, 126.23, 124.54, 97.08, 62.14, 61.98, 61.49, 29.98, 24.86, 18.77.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 3410, 3026, 2943, 2869, 1679, 1454, 1352, 1201, 1117, 1076, 1025.

SM (m/e) : 198 ( $M^+$ ).

180 ( $M^+ - H_2O$ ).

167 ( $M^+ - OCH_3$ ).

Masse exacte théorique : 198.1256 ( $M^+$ ).

Masse exacte expérimentale :  $198.1254 \pm 0.0006$  ( $M^+$ ).

### **(2E,4Z)-1-Chloro-6-tétrahydropyranyloxyhexa-2,4-diène (17)**

À une solution de l'alcool **23** (10.00 g, 50.5 mmol) dans le N,N-diméthylformamide (250 mL) à 0°C sont ajoutés la 2,4,6-collidine (26.70 mL, 202.0 mmol), le chlorure de mésyle (15.60 mL, 202.0 mmol) et le chlorure de lithium (8.56 g, 202.0 mmol). Le mélange réactionnel est agité à 0°C durant 2 h, traité avec de l'eau distillée (200 mL) et extrait trois fois avec un mélange de solvants éther - hexane (1:1), (200 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 9:1), par chromatographie-éclair, pour donner une huile jaune (10.52 g, 97 %).



Formule brute :  $C_{11}H_{17}O_2Cl$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.61 (1H, dd,  $J = 15.5$  Hz et  $J = 11.0$  Hz  $CH=CHCH=CHCH_2Cl$ ), 6.14 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $CH=CHCH=CHCH_2Cl$ ), 5.84 (1H, dt,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 7.0$  Hz,  $CH=CHCH=CHCH_2Cl$ ), 5.66 (1H, dt,  $J = 11.0$  Hz et  $J = 7.0$  Hz,  $CH=CHCH=CHCH_2Cl$ ), 4.64 (1H, t,  $J = 3.0$  Hz,  $OCH_2O$  THP), 4.37 (1H, dd,  $J = 12.0$  Hz et  $J = 6.0$  Hz  $THPOCH_2H$ ), 4.21 (1H, dd,  $J = 12.0$  Hz et  $J = 6.0$  Hz,  $THPOCH_2H$ ), 4.30 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz  $CHCH_2Cl$ ), 3.88 (1H, m,  $OCH_2H$  THP), 3.52 (1H, m,  $OCH_2H$  THP), 1.90 - 1.50 (6H, m,  $(CH_2)_3$  THP).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 129.76, 129.44, 129.14, 128.76, 97.59, 62.44, 61.94, 44.65, 30.34, 25.20, 19.20.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 3015, 2948, 1665, 1444, 1346, 1226, 1124, 1028.

SM (m/e) : 234 ( $MNH_4^+$ ).

217 ( $MH^+$ ).

Masse exacte théorique : 234.1261 ( $MNH_4^+$ ).

217.0995 ( $MH^+$ ).

Masse exacte expérimentale :  $234.1263 \pm 0.0007$  ( $MNH_4^+$ ).

$217.1000 \pm 0.0006$  ( $MH^+$ ).

## SYNTHÈSE DU DIÉNOPHILE

### 3-Tétrahydropyranyloxypropanol (24)

À une solution de propane-1,3-diol (**18**) (157.9 g, 2.07 mol) dans le tétrahydrofurane (250 mL) et le dichlorométhane (250 mL) à  $0^\circ C$ , est ajouté le 3,4 dihydro-2H-pyrane (63 mL, 0.69 mol) suivi de l'acide *p*-toluènesulfonique (APTS, 13.5 g, 0.069 mol). Le mélange réactionnel est agité 3 h à  $0^\circ C$  et une solution saturée de bicarbonate de sodium (300 mL) est ajoutée. Le mélange est extrait deux fois avec du dichlorométhane (300 mL) et une fois avec de l'éther (300 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le mélange de diol, d'alcool monoprotégé et

d'alcool diprotégé est séparé sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 3:2), par chromatographie-éclair, pour donner l'alcool monoprotégé sous forme d'une huile incolore (71.4 g, 65 %).

Formule brute :  $C_8H_{16}O_3$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 4.59 (1H, dd,  $J = 4.5$  Hz et  $J = 2.5$  Hz,  $OCHO$  THP), 3.97 - 3.76 (4H, m, 2 X  $OCH_2$ ), 3.64 - 3.49 (2H, m,  $OCH_2$ ), 2.40 (1H, t apparent,  $J = 5.0$  Hz,  $OH$ ) 1.90 - 1.50 (8H, m,  $(CH_2)_4$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 98.92, 65.51, 62.33, 60.54, 32.01, 30.46, 25.15, 19.48.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 3418, 2943, 1441, 1353, 1200, 1138, 1073, 1033.

SM (m/e): 159 ( $M^+ - H$ ).

Masse exacte théorique : 159.1021 ( $M^+ - H$ ).

Masse exacte expérimentale :  $159.1026 \pm 0.0005$  ( $M^+ - H$ ).

### 3-Tétrahydropyranyloxypropanal (25)

Au chlorure d'oxalyle (38.6 mL, 0.44 mol) dans le dichlorométhane (1000 mL) à  $-78^\circ C$  est ajoutée, goutte-à-goutte, une solution de sulfoxyde de diméthyle dans le dichlorométhane (20 mL). Le mélange réactionnel est agité durant 30 min et l'alcool **24** (59.0 g, 0.368 mol) dissous dans le dichlorométhane (200 mL) est ajouté lentement. Après 1 h à  $-78^\circ C$ , la triéthylamine (246.0 mL, 1.76 mol) est ajoutée doucement. Le bain à  $-78^\circ C$  est retiré et le mélange réactionnel est agité 30 min à la température ambiante. Par la suite, de l'eau (500 mL) est ajoutée et le mélange est extrait trois fois avec du dichlorométhane (500 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 7:3), par chromatographie-éclair, pour donner une huile jaune (55 g, 95 %).

Formule brute :  $C_8H_{14}O_3$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 9.81 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz,  $\underline{C}HO$ ), 4.62 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz,  $OCHO$  THP), 4.07 (1H, dt,  $J = 10.5$  Hz et  $J = 6.0$  Hz,  $THPOCHH$ ), 3.90 - 3.75 (1H, m,  $OCHH$  THP), 3.75 (1H, dt,  $J = 10.5$  Hz et  $J = 6.0$  Hz,  $THPOCHH$ ), 3.55 - 3.50 (1H, m,  $OCHH$  THP), 2.69 (2H, dt,  $J = 6.0$  Hz et  $J = 2.0$  Hz,  $\underline{C}H_2CHO$ ), 1.80 - 1.45 (6H, m,  $(\underline{C}H_2)_3$  THP).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 200.30, 99.00, 62.25, 61.21, 43.82, 30.48, 25.37, 19.35.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 2943, 2871, 1725, 1353, 1201, 1122, 1034.

SM (m/e) : 157 ( $M^+ - H$ ).

Masse exacte théorique: 157.0864 ( $M^+ - H$ ).

Masse exacte expérimentale :  $157.0868 \pm 0.0005$  ( $M^+ - H$ ).

**(E)-2-Méthyl-5-tétrahydropyranyloxypent-2-énoate d'éthyle (26E) et**

**(Z)-2-Méthyl-5-tétrahydropyranyloxypent-2-énoate d'éthyle (26Z)**

À une suspension d'hydruure de sodium (60 %, 1.90 g, 47.2 mmol) dans le tétrahydrofurane à  $0^\circ C$  est ajouté, goutte-à-goutte, le phosphonopropionate de triéthyle (10.20 mL, 47.2 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 30 min à  $0^\circ C$  et l'aldéhyde **25** (5.74 g, 36.3 mmol) dissous dans le tétrahydrofurane (20 mL) est ajouté. Le bain à  $0^\circ C$  est retiré et le mélange réactionnel est agité durant 3 h à la température ambiante. Le mélange est traité avec une solution saturée de chlorure d'ammonium (100 mL), extrait trois fois avec un mélange de solvants éther - acétate d'éthyle, (100 mL), (1:1). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est obtenu avec un rapport E:Z (4.7 : 1) et purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 4:1), par chromatographie-éclair, pour donner l'oléfine **26E** (6.37 g, 73 %), l'oléfine **26Z** (0.47 g, 5 %), ainsi que le mélange des deux non séparé (1.09 g, 12 %) sous forme d'huile incolore.

Formule brute :  $C_{13}H_{22}O_4$ .

Oléfine **26E** :

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.79 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 4.60 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz,  $OCHO$  THP), 4.18 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_3CH_2O$ ), 3.90 - 3.80 (2H, m,  $THPOCHH$ ,  $CHHO$  THP), 3.55 - 3.45 (2H, m,  $THPOCHH$ ,  $OCHH$  THP), 2.47 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz,  $C(CH_3)=CHCH_2$ ), 1.85 (3H, s,  $C(CH_3)=CH$ ), 1.85 - 1.45 (6H, m,  $(CH_2)_3$  THP) 1.29 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_3CH_2O$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 168.04, 138.34, 129.48, 98.80, 65.82, 62.26, 60.44, 30.61, 29.38, 25.43, 19.48, 14.30, 12.54.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 2948, 2873, 1702, 1444, 1368, 1280, 1134, 1031.

SM (m/e) : 242 ( $M^+$ ).

Masse exacte théorique : 242.1518 ( $M^+$ ).

197.1178 ( $M^+ - C_2H_5O$ ).

Masse exacte expérimentale :  $242.1510 \pm 0.0009$  ( $M^+$ ).

$197.1182 \pm 0.0006$  ( $M^+ - C_2H_5O$ ).

Oléfine **26Z**:

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.02 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz,  $C(CH_3)=CHCH_2$ ), 4.6 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz,  $OCHO$  THP), 4.19 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_3CH_2O$ ), 3.90 - 3.75 (2H, m,  $THPOCHH$ ,  $OCHH$  THP), 3.55 - 3.40 (2H, m,  $THPOCHH$ ,  $OCHH$  THP), 2.75 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz,  $C(CH_3)=CHCH_2$ ), 1.91 (3H, s,  $C(CH_3)=CH$ ), 1.90 - 1.45 (6H, m,  $(CH_2)_3$  THP), 1.30 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_3CH_2O$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 167.90, 139.18, 128.64, 98.74, 66.71, 62.31, 60.12, 30.68, 30.16, 25.49, 20.64, 19.61, 14.25.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 3013, 2947, 2873, 1705, 1454, 1376, 1220, 1135, 1030.

SM (m/e) : 212 ( $M^+ - CH_2O$ ).

Masse exacte théorique : 212.1412 ( $M^+ - CH_2O$ ).

197.1178 ( $M^+ - OC_2H_5$ ).

Masse exacte expérimentale :  $212.1410 \pm 0.0006$  ( $M^+ - CH_2O$ ).

$197.1182 \pm 0.0006$  ( $M^+ - OC_2H_5$ ).

**(E)-2-Méthyl-5-tétrahydropyranyloxypent-2-énol (27)**

À une solution de l'ester **26E** (17.89 g, 73.93 mmol) dans le dichlorométhane (500 mL) à  $-78^\circ\text{C}$  est ajoutée, goutte-à-goutte, sur une période de 15 min, une solution d'hydruure de diisobutylaluminium (1.0 M dans le dichlorométhane, 162.6 mL, 162.6 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 1 h à  $-78^\circ\text{C}$  et le sulfate de sodium décahydraté (10 g) est ajouté. Le bain à  $-78^\circ\text{C}$  est retiré et le mélange réactionnel est agité durant 1 h à la température ambiante. Le mélange est filtré et le solide est lavé avec de l'acétate d'éthyle (2000 mL). Le filtrat est concentré par évaporation du solvant et le produit est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 1:1), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (14.68 g, 99 %).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 5.45 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ), 4.59 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{OCHO THP}$ ), 4.01 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.80 - 3.90 (1H, m,  $\text{OCHH THP}$ ), 3.80 - 3.70 (1H, dt,  $J = 10.0$  Hz et  $J = 6.0$  Hz,  $\text{THPOCHH}$ ), 3.55 - 3.48 (1H, m,  $\text{OCHH THP}$ ), 3.46 - 3.38 (1H, dt,  $J = 10.0$  Hz et  $J = 6.0$  Hz,  $\text{THPOCHH}$ ), 2.35 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz  $\text{THPOCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.85 - 1.50 (9H, m,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ,  $(\text{CH}_2)_3 \text{THP}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 136.66, 121.36, 98.58, 68.11, 66.74, 62.11, 30.47, 28.09, 25.24, 19.39, 13.49.

IR (film,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 3610, 3014, 2947, 2871, 1446, 1381, 1215, 1120, 1073, 1029.

SM (m/e) : 200 ( $M^+$ ).

Masse exacte théorique : 200.1412 ( $M^+$ ).

199.1334 ( $M^+ - \text{H}$ ).

183.1385 ( $M^+ - \text{OH}$ ).

Masse exacte expérimentale :  $200.1415 \pm 0.0006$  ( $M^+$ ).

$199.1338 \pm 0.0006$  ( $M^+ - H$ ).

$183.1388 \pm 0.0005$  ( $M^+ - OH$ ).

### **(E)-2-Méthyl-5-tetrahydropyraniloxy-pent-2-éнал (28)**

Au chlorure d'oxalyle (1.60 mL, 17.98 mmol), dans le dichlorométhane (150 mL) à  $-78^\circ\text{C}$  est ajoutée, goutte-à-goutte, une solution de diméthylsulfoxyde dans le dichlorométhane (10 mL). Le mélange est agité durant 15 min après l'addition et l'alcool **27** (3.00 g, 14.98 mmol) en solution dans le dichlorométhane (50 mL) est ajouté. Le mélange est agité 30 min à  $-78^\circ\text{C}$  et la triéthylamine (10.00 mL, 71.90 mmol) est ajoutée lentement au mélange. Le bain à  $-78^\circ\text{C}$  est retiré et le mélange est agité durant 1 h à la température ambiante. Par la suite, de l'eau (100 mL) est ajoutée et le mélange est extrait trois fois avec (100 mL) de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 4:1), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (2.79 g, 94 %).

Formule brute :  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 9.41 (1H, s,  $\text{CHO}$ ), 6.56 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ), 4.60 (1H, t,  $J = 3.0$  Hz,  $\text{OCHO THP}$ ) 3.95 - 3.75 (2H, m,  $\text{THPOCHH}$ ,  $\text{OCHH THP}$ ), 3.60 - 3.45 (2H, m,  $\text{THPOCHH}$ ,  $\text{OCHH THP}$ ), 2.63 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz  $\text{THPOCH}_2\text{CH}_2$ ) 1.80 - 1.45 (9H, m,  $(\text{CH}_2)_3$  THP,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 195.20, 151.02, 140.60, 98.94, 65.50, 62.44, 30.61, 29.69, 25.37, 19.53, 9.34.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) : 3015, 2948, 2873, 1682, 1214, 1033.

SM (m/e) : 198 ( $M^+$ ).

168 ( $M^+ - \text{CH}_2\text{O}$ ).

Masse exacte théorique : 198.1256 ( $M^+$ ).

Masse exacte expérimentale :  $198.1254 \pm 0.0006$  ( $M^+$ ).

**(E)-1-(1-Éthoxyéthoxy)-3-méthyl-6-tétrahydropyranyloxyhex-3-én-2-ol (30)**

À une solution de stannane **29** (20.96 g, 53.49 mmol), dans le tétrahydrofurane (200 mL) à  $-78^\circ\text{C}$  est ajouté le n-butyllithium (1.6 M dans l'hexane, 31.0 mL, 49.66 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 10 min et l'aldéhyde **28** (7.56 g, 38.20 mmol) dissous dans (10 mL) de dichlorométhane est ajouté. Le mélange est agité durant 30 min à  $-78^\circ\text{C}$ , traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (200 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (200 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 1:1), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (9.61 g, 83 %, 95 % corrigé) et l'aldéhyde **28** récupéré (0.926 g).

Formule brute :  $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_5$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 5.55 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ), 4.73 (1H, q,  $J = 5.5$  Hz,  $\text{OCHO EE}$ ), 4.59 (1H, t,  $J = 3.0$  Hz,  $\text{OCHO THP}$ ), 4.17 (1H, d apparent,  $\text{CHOH}$ ), 3.90 - 3.35 (8H, m,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O EE}$ ,  $\text{EEOCH}_2$ ,  $\text{THPOCH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{ THP}$ ), 2.35 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{THPOCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.90 - 1.45 (9H, m,  $(\text{CH}_2)_3\text{ THP}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ), 1.33 (3H, d,  $J = 5.5$  Hz,  $\text{CHCH}_3\text{ EE}$ ), 1.21 (3H, dt,  $J = 7.0$  Hz et  $J = 2.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O EE}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 135.48, 122.54, 99.46, 98.04, 75.08, 68.19, 66.20, 61.51, 60.46, 30.15, 27.79, 24.99, 19.27, 18.96, 14.73, 12.12.

IR (film,  $\nu\text{ cm}^{-1}$ ) : 3447, 2945, 2876, 1446, 1382, 1231, 1127.

SM (m/e) : 271 ( $M^+ - \text{OCH}_3$ ).

Masse exacte théorique : 271.1909 ( $M^+ - \text{OCH}_3$ ).

Masse exacte expérimentale :  $271.1907 \pm 0.0008$  ( $M^+ - \text{OCH}_3$ ).

**(E)-1-(1-Éthoxyéthoxy)-3-méthyl-2-(triisopropylsilyloxy)-6-tétrahydropyranyloxyhex-3-ène (31)**

À une solution de l'alcool **30** (8.61 g, 28.52 mmol) dissous dans le dichlorométhane (200 mL) à 0°C sont ajoutés le trifluorométhanesulfonate de triisopropylsilyle (13.60 mL, 42.78 mmol) et la 2,6-lutidine (6.60 mL, 57.04 mmol). Le mélange réactionnel est agité 1 h à 0°C, traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (200 mL) et extrait trois fois avec du dichlorométhane (200 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 9:1), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (13.00 g, 99 %).

Formule brute :  $C_{25}H_{50}O_5Si$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 5.44 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 4.67 (1H, dq,  $J = 5.5$  Hz et  $J = 1.5$  Hz,  $OCHO$  EE), 4.59 (1H, t,  $J = 3.0$  Hz,  $OCHO$  THP), 4.21 (1H, q,  $J = 7.0$  Hz,  $CHOTIPS$ ), 3.90 - 3.30 (8H, m,  $CH_3CH_2O$  EE,  $EEOCH_2$ ,  $THPOCH_2$ ,  $OCH_2$  THP), 2.40 - 2.25 (2H, m,  $THPOCH_2CH_2$ ), 1.85 - 1.45 (9H, m,  $(CH_2)_3$  THP,  $C(CH_3)=CH$ ), 1.27 (3H, dd,  $J = 5.5$  Hz et  $J = 1.5$  Hz,  $CHCH_3$  EE), 1.18 (3H,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_3CH_2O$  EE), 1.05 (21H, m, 3 X  $CH(CH_3)_2$  TIPS).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 137.10, 122.90, 99.27, 99.03, 98.26, 76.98, 68.35, 67.92, 66.48, 61.64, 60.14, 59.95, 30.34, 27.98, 25.18, 19.28, 19.08, 17.65, 17.40, 14.91, 11.99, 11.38.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 2945, 2867, 1463, 1383, 1129, 1080, 1030.

SM (m/e) : 476 ( $MNH_4^+$ ).

Masse exacte théorique : 476.3771 ( $MNH_4^+$ ).

Masse exacte expérimentale :  $476.3768 \pm 0.0014$  ( $MNH_4^+$ ).



**(E)-2-Triisopropylsilyloxy-3-méthylhex-3-én-1,6-diol (32)**

À une solution d'alcène **31** (5.1 g, 11.14 mmol) dans le tétrahydrofurane (200 mL) à la température ambiante est ajouté l'acide chlorhydrique (HCl 1.0 N, 50 mL). Le mélange réactionnel est agité durant 12 h, traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (100 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (200 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 1:1), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (2.77 g, 82 %).

Formule brute :  $C_{16}H_{32}O_3Si$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 5.47 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 4.22 (1H, t,  $J = 5.5$  Hz,  $CHOTIPS$ ), 3.77 (2H, dt,  $J = 6.5$  Hz et  $J = 2.0$  Hz,  $CH_2CH_2OH$ ), 3.53 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz,  $HOCH_2CHOTIPS$ ), 2.34 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz,  $C(CH_3)=CHCH_2$ ), 1.65 (3H, s,  $C(CH_3)=CH$ ), 1.60 (2H, s, 2 X  $OH$ ), 1.05 (21H, m, 3 X  $CH(CH_3)_2$  TIPS).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 137.53, 123.78, 78.06, 64.68, 61.70, 30.96, 17.90, 12.17, 11.75.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 3615, 3425, 2947, 2869, 1464, 1388, 1094, 1051.

SM (m/e) : 271 ( $M^+ - OCH_3$ ).

Masse exacte théorique : 271.2093 ( $M^+ - OCH_3$ ).

Masse exacte expérimentale :  $271.2090 \pm 0.0008$  ( $M^+ - OCH_3$ ).

**(E)-1,6-bis(Méthanesulfonyloxy)-3-méthyl-2-triisopropylsilyloxyhex-3-ène (33)**

À une solution de diol **32** (2.90 g, 9.6 mmol) dans le dichlorométhane (100 mL) à  $0^\circ C$  sont ajoutés la triéthylamine (15.00 mL, 107.2 mmol) et le chlorure de méthanesulfonyle (4.20 mL, 53.6 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 30 min à  $0^\circ C$ , traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrait trois fois avec du dichlorométhane (100 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et

concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 7:3), par chromatographie-éclair, pour donner une huile jaune (4.15 g, 95 %).

Formule brute :  $C_{18}H_{38}O_7SiS_2$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 5.51 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 4.38 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz,  $CHOTIPS$ ), 4.21 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $MsOCH_2CH_2$ ), 4.08 (2H, dd,  $J = 6.0$  Hz et  $J = 2.0$  Hz,  $MsOCH_2CH$ ), 2.99 (6H, d,  $J = 1.0$  Hz, 2 X  $CH_3SO_2$ ), 2.51 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz,  $C(CH_3)=CHCH_2$ ), 1.67 (3H, s,  $C(CH_3)=CH$ ), 1.04 (21H, m, 3 X  $CH(CH_3)_2 TIPS$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 137.10, 122.30, 75.14, 70.90, 68.54, 36.91, 27.29, 17.53, 11.80, 11.50.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 3028, 2848, 2868, 1464, 1356, 1175, 1124.

SM (m/e) : 476 ( $MNH_4^+$ ).

Masse exacte théorique : 476.2172 ( $MNH_4^+$ ).

Masse exacte expérimentale :  $476.2166 \pm 0.0014$  ( $MNH_4^+$ ).

**(E)-7-Méthanesulfonyloxy-1,1-bis(méthoxycarbonyl)-5-méthyl-6-triisopropylsilyloxyhept-4-ène (34)**

À une suspension d'hydruure de sodium (60 %, 501 mg, 12.53 mmol) dans le tétrahydrofurane (20 mL) et le N,N-diméthylformamide (20 mL) à  $0^\circ C$  est ajouté, goutte-à-goutte, le diméthylmalonate (1.50 mL, 13.42 mmol). Lorsque le dégagement d'hydrogène est terminé, une solution de dimésylate **34** (4.10 g, 8.95 mmol), dans le tétrahydrofurane (10 mL) est ajouté par canule dans le mélange réactionnel. L'iodure de potassium (2.22 g, 13.42 mmol) est ensuite ajouté rapidement. Le mélange est chauffé à  $80^\circ C$  durant 2 h, traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (100 mL) et extrait trois fois avec un mélange de solvants hexane - éther (1:1), (100 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est

purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 4:1), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (4.05 g, 92 %).

Formule brute :  $C_{22}H_{42}O_8SiS$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 5.47 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 4.37 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz,  $CHOTIPS$ ), 4.08 (2H, dd,  $J = 6.0$  Hz et  $J = 1.5$  Hz,  $CH_2OMs$ ), 3.74 (6H, s, 2 X  $CO_2CH_3$ ), 3.38 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $CH(CO_2CH_3)_2$ ), 3.00 (3H, s,  $CH_3SO_2$ ), 2.10 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $C(CH_3)=CHCH_2$ ), 2.00 - 1.90 (2H, m,  $CH_2CH_2CH(CO_2CH_3)_2$ ), 1.61 (3H, s,  $C(CH_3)=CH$ ), 1.04 (21H, m, 3 X  $CH(CH_3)_2$  TIPS).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 169.63, 135.23, 127.07, 75.63, 71.08, 52.42, 50.74, 37.30, 28.22, 25.05, 17.83, 12.17, 11.55.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 3027, 2950, 2867, 1735, 1443, 1355, 1218, 1774.

SM (m/e) : 463 ( $M^+ - OCH_3$ ).

451 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte théorique : 463.2186 ( $M^+ - OCH_3$ ).

Masse exacte expérimentale :  $463.2179 \pm 0.0013$  ( $M^+ - OCH_3$ ).

## COUPLAGE

### (3E,9E,11Z)-1-Méthanesulfonyloxy-7,7-bis(méthoxycarbonyl)-3-méthyl-13-tétrahydropyranyloxy-2-(triisopropylsilyloxy)tridéca-3,9,11-triène (35)

À une solution de malonate **34** (3.18 g, 6.43 mmol) dans le tétrahydrofurane (5 mL) à  $0^\circ C$  est ajouté le bis(triméthylsilyl) amidure de potassium (KHMDs, 0.5 M dans le toluène, 13.50 mL, 6.75 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 30 min et le chlorure **17** (2.77 g, 12.86 mmol) dissous dans le N,N-diméthylformamide (7 mL) est ajouté. Le mélange est agité durant 16 h à la température ambiante, traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (25 mL) et extrait trois fois avec un mélange de solvants éther - hexane (1:1), (100 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées

et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 4:1), par chromatographie-éclair, pour donner une huile jaune (3.16 g, 73 %).

Formule brute :  $C_{33}H_{58}O_{10}SiS$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.39 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 12.0$  Hz,  $OCH_2CH=CHCH=CH$ ), 6.07 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $OCH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.60 - 5.45 (3H, m,  $OCH_2CH=CHCH=CH$ ,  $C(CH_3)=CH$ ), 4.63 (1H, t,  $J = 3.0$  Hz,  $OCHO$  THP), 4.37 - 4.30 (2H, m,  $CHOTIPS$ ,  $THPOCHH$ ), 4.16 (1H, dd,  $J = 11.5$  Hz et  $J = 7.5$  Hz,  $THPOCHH$ ), 4.12 - 4.05 (2H, m,  $CH_2OMs$ ), 3.90 - 3.80 (1H, m,  $OCHH$  THP), 3.73 (6H, s, 2 X  $CO_2CH_3$ ), 3.55 - 3.45 (1H, m,  $OCHH$  THP), 2.99 (3H, m,  $CH_3S$ ), 2.72 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz,  $CH=CHCH_2C(CO_2CH_3)_2$ ), 1.95 - 1.80 (4H, m,  $C(CH_3)=CHCH_2CH_2$ ), 1.80 - 1.50 (9H, m,  $C(CH_3)=CH$ ,  $(CH_2)_3$  THP), 1.05 (21H, m, 3 X  $CH(CH_3)_2$  TIPS).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 170.80, 134.05, 130.26, 128.81, 127.22, 127.10, 126.27, 97.22, 75.39, 70.92, 62.17, 61.51, 57.09, 51.87, 36.81, 36.00, 31.71, 30.15, 25.05, 22.00, 18.96, 17.46, 11.80, 10.99,

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 3023, 2952, 2860, 1731, 1436, 1357, 1220, 1176, 1112.

SM (m/e) : 643 ( $M^+ - OCH_3$ ).

Masse exacte théorique : 643.3336 ( $M^+ - OCH_3$ ).

Masse exacte expérimentale :  $643.3329 \pm 0.0019$  ( $M^+ - OCH_3$ ).

**(4E,10E,12Z)-1,1,8,8-tétrakis(Méthoxycarbonyl)-4-méthyl-3-triisopropylsilyloxy-14-tétrahydropyranyloxytétradéca-4,10,12-triène (36)**

À une suspension de d'hydruure de potassium (KH) (35 %, 764 mg, 6.68 mmol) dans le toluène (1 mL) est ajouté, goutte-à-goutte, à la température ambiante, le diméthylmalonate (849  $\mu$ L, 7.43 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 30 min et sont ajoutés le mésylate **35** (501 mg, 0.743 mmol) dissous dans le toluène (5 mL), l'iodure de potassium (3.32 g, 20.03 mmol) et l'éther couronne (18-CROWN-6, 1.96 g, 6.68 mmol). Le mélange réactionnel est

porté à reflux durant 12 h, traité avec une solution saturée de chlorure d'ammonium (30 mL) et extrait quatre fois avec de l'éther (50 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 4:1), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (422 mg, 80 %).

Formule brute :  $C_{37}H_{62}O_{11}Si$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.39 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 12.0$  Hz,  $OCH_2CH=CHCH=CH$ ), 6.07 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $OCH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.60 - 5.45 (2H, m,  $OCH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.27 (1H, m,  $C(CH_3)=CH$ ), 4.63 (1H, t,  $J = 3.0$  Hz,  $OCHO$  THP), 4.32 (1H, dd,  $J = 11.5$  Hz et  $J = 6.0$  Hz,  $THPOCHH$ ), 4.15 (2H, m,  $CHOTIPS$ ,  $THPOCHH$ ), 3.95, 3.85 (1H, m,  $OCHO$  THP) 3.71 (12H, m, 4 X  $CO_2CH_3$ ) 3.55 - 3.45 (1H, m,  $OCHH$  THP), 3.33 (1H, dd,  $J = 8.0$  Hz et  $J = 2.0$  Hz,  $CH(CO_2CH_3)_2$ ), 2.71 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz,  $CH=CHCH_2C(CO_2CH_3)_2$ ), 2.20 - 2.05 (2H, m,  $CH_2CH(CO_2CH_3)_2$ ), 1.90 - 1.80 (4H, m,  $(CH_3)=CHCH_2CH_2$ ), 1.80 - 1.50 (9H, m,  $(CH_2)_3$  THP,  $C(CH_3)=CH$ ), 1.02 (21H, m, 3 X  $CH(CH_3)_2$  TIPS).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 171.25, 169.76, 136.79, 130.63, 129.18, 128.88, 126.44, 125.53, 97.65, 75.63, 62.57, 62.00, 57.52, 52.25, 47.76, 36.31, 34.32, 32.13, 30.46, 25.30, 22.19, 19.27, 17.84, 12.11, 10.73.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 3025, 2950, 2867, 1734, 1441, 1341, 1265, 1158, 1079.

SM (m/e) : 679 ( $M^+ - OCH_3$ ).

667 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte théorique : 679.3877 ( $M^+ - OCH_3$ ).

Masse exacte expérimentale :  $679.3878 \pm 0.0020$  ( $M^+ - OCH_3$ ).

**(4E,10E,12Z)-1,1,8,8-tétrakis(Méthoxycarbonyl)-4-méthyl-3-triisopropylsilyloxytétradéca-4,10,12-trién-14-ol (37)**

À une solution de l'acétal **36** (285 mg, 0.401 mmol) dans l'isopropanol anhydre (5 mL) est ajouté le *p*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS, 20 mg, 0.08 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé à 50°C durant 10 h et traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (5 mL). L'isopropanol est éliminé par évaporation du solvant et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'éther (10 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 1:1), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (248 mg, 98%).

Formule brute : C<sub>32</sub>H<sub>54</sub>O<sub>10</sub>Si.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 6.38 (1H, dd, J = 15.0 Hz et J = 11.0 Hz, CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>OH), 6.83 (1H, t, J = 11.0 Hz, CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>OH), 5.60 - 5.45 (2H, m, CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>OH), 5.27 (1H, m, C(CH<sub>3</sub>)=CH), 4.28 (2H, dd, J = 6.5 Hz et J = 1.0 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 4.12 (1H, dd, J = 7.5 Hz et J = 2.0 Hz, CHOTIPS), 3.71, (12H, 2s, 4 X CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.33 (1H, dd, J = 8.0 Hz et J = 2.5 Hz, CH(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.71 (2H, d, J = 7.5 Hz, CH=CHCH<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.25 - 2.05 (2H, m, CH<sub>2</sub>CHOTIPS), 1.90 - 1.80 (4H, m, C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>2</sub>), 1.60 (1H, s large, CH<sub>2</sub>OH), 1.54 (3H, s, C(CH<sub>3</sub>)=CH), 1.02 (21H, m, 3 X CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> TIPS).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 171.37, 169.88, 169.76, 136.84, 129.88, 129.38, 129.13, 128.82, 125.59, 75.69, 58.59, 57.53, 52.37, 47.88, 36.32, 34.38, 32.14, 22.25, 17.90, 12.19, 10.87.

IR (film, ν cm<sup>-1</sup>) : 3609, 3538, 3025, 2951, 2867, 1732, 1440, 1269, 1219, 1084.

SM (m/e) : 626 (M<sup>+</sup>).

609 (M<sup>+</sup> - OH).

593 (M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>).

Masse exacte théorique : 609.3459 ( $M^+ - OH$ ).

Masse exacte expérimentale :  $609.3451 \pm 0.0018$  ( $M^+ - OH$ ).

**(4E,10E,12Z)-14-Chloro-1,1,8,8-tétrakis(méthoxycarbonyl)-4-méthyl-3-triisopropylsilyloxytétradéca-4,10,12-triène (38)**

À une solution de l'alcool **37** (216 mg, 0.345 mmol) dans le tétrahydrofurane (3 mL) est ajoutée à  $-20^\circ\text{C}$  la triphénylphosphine (181 mg, 0.690 mmol) suivie de l'hexachloroacétone (52  $\mu\text{L}$ , 0.345 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 10 min, traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (10 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (10 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de sodium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 9:1), par chromatographie-éclair, pour donner une huile jaune (215 mg, 96 %).

Formule brute :  $\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{O}_9\text{SiCl}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.39 (1H, dd,  $J = 15.5$  Hz et  $J = 11.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2\text{Cl}$ ), 6.10 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2\text{Cl}$ ), 5.70 - 5.50 (2H, m,  $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2\text{Cl}$ ), 5.27 (1H, t,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ), 4.16 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 4.15 - 4.05 (1H, m,  $\text{CHOTIPS}$ ), 3.72 (12H, 2s, 4 X  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.33 (1H, dd,  $J = 8.0$  Hz et  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2.74 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2.25 - 2.05 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$ ), 1.95 - 1.80 (4H, m,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.54 (3H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ), 1.02 (21H, m, 3 X  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  TIPS).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 171.31, 169.76, 137.02, 132.24, 131.37, 127.76, 125.52, 124.90, 75.70, 57.65, 52.42, 47.88, 39.24, 36.50, 34.44, 22.33, 22.32, 17.91, 12.24, 10.87.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) : 3026, 2951, 2866, 1732, 1440, 1269, 1218, 1169, 1084.

SM (m/e) : 613 ( $M^+ - \text{OCH}_3$ ).

609 ( $M^+ - \text{Cl}$ ).

601 ( $M^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ).

Masse exacte théorique : 601.2599 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte expérimentale :  $601.2595 \pm 0.0018$  ( $M^+ - C_3H_7$ ).

## MACROCYCLISATION

### (4E,10E,12Z)-1,1,8,8-tétrakis(Méthoxycarbonyl)-4-méthyl-3-triisopropylsilyloxycyclotétradéca-4,10,12-triène (8)

À une suspension de carbonate de césium (75 mg, 0.116 mmol) dans l'acétonitrile (41 mL) à 80°C est additionnée sur une période de 6 h, à l'aide d'une pompe à seringue, une solution de chlorure **38** (75 mg, 0.116 mmol) dissous dans l'acétonitrile (3 mL). Après l'addition, le mélange est chauffé 2 h supplémentaires, filtré sur une couche de silice (3 cm) et le filtrat est concentré par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 4:1), par chromatographie-éclair, pour donner une huile jaune (50 mg, 71 %).

Formule brute :  $C_{32}H_{52}O_9Si$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.21 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 10.5$  Hz, EZ,  $CH_2CH=CHCH=CH$ ), 6.00 (1H, t,  $J = 10.5$  Hz, EZ,  $CH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.50 - 5.35 (2H, m, EZ,  $CH_2CH=CHCH=CH$ ,  $C(CH_3)=CH$ ). 5.06 (1H ddd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 10.0$  Hz, et  $J = 4.0$  Hz, EZ,  $CH_2CH=CHCH=CH$ ), 4.11 (1H, dd,  $J = 7.0$  Hz et  $J = 5.0$  Hz  $CHOTIPS$ ), 3.74 (9H, 2s, 3 X  $CO_2CH_3$ ), 3.70 (3H, s,  $CO_2CH_3$ ), 2.90 - 2.58 (4H, m,  $CH_2CH=CHCH=CHCH_2$ ), 2.30 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 5.00$  Hz,  $CHCHOTIPS$ ), 2.10 - 1.95 (5H, m,  $C(CH_3)=CHCH_2CH_2$ ,  $CHCHOTIPS$ ), 1.58 (3H, s,  $C(CH_3)=CH$ ), 1.00 (21H, m, 3 X  $CH(CH_3)_2 TIPS$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 171.85, 171.39, 171.01, 138.08, 131.15, 130.18, 127.63, 125.20, 75.38, 57.72, 55.19, 52.60, 52.48, 52.21, 38.57, 36.22, 30.69, 21.60, 18.06, 12.55, 12.23, 11.66.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 3026, 2952, 2867, 1731, 1441, 1219, 1064.



SM (m/e) : 577 ( $M^+ - OCH_3$ ).

565 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte théorique : 565.2833 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte expérimentale :  $564.2828 \pm 0.0017$  ( $M^+ - C_3H_7$ ).

## DIELS-ALDER TRANSANNULAIRE

**(7,2-cis-2,1-anti-1,10-cis)-1 $\beta$ -Méthyl-14 $\beta$ -triisopropylsilyloxy-5,5,12,12-tétrakis(méthoxycarbonyl)-tricyclo[8.4.0.0<sup>2,7</sup>]tétradéca-8-ène (43 $\beta$ ) et**

**(7,2-cis-2,1-anti-1,10-cis)-1 $\beta$ -Méthyl-14 $\alpha$ -triisopropylsilyloxy-5,5,12,12-tétrakis(méthoxycarbonyl)-tricyclo[8.4.0.0<sup>2,7</sup>]tétradéca-8-ène (43 $\alpha$ )**

Le macrocycle **8** (21 mg, 34.5  $\mu$ mol) en solution dans le toluène (1.0 mL) est introduit dans deux tubes en quartz, qui ont été préalablement lavés à l'ammoniaque, l'eau et l'acétone. Ensuite, deux gouttes de 2,6-lutidine sont ajoutées dans chaque tube. Les solutions sont dégazées. Les tubes sont scellés sous vide et introduits pendant 2 h dans un four préchauffé à 200°C. Ensuite, les tubes sont ouverts et les solutions sont réunies puis concentrées par évaporation du solvant. Le résidu est purifié par chromatographie préparative sur couche mince (hexane - acétate d'éthyle, 7:3). Les tricycles **43 $\alpha$**  et **43 $\beta$**  sont obtenus sous forme d'huiles denses. Le moins polaire donne **43 $\alpha$**  (13.5 mg, 64 %) et le second plus polaire **43 $\beta$**  donne (6.7 mg, 32 %).

L'analyse des RMN est assez difficile et non complète.

### **43 $\alpha$ :**

Formule brute :  $C_{32}H_{52}O_9Si$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 5.65 - 5.60 (1H, m,  $\underline{CH=CH}$ ), 5.49 (1H, dd,  $J = 10.0$  Hz et  $J = 3.0$  Hz,  $\underline{CH=CH}$ ), 3.71 (12H, 3s, 4 X  $CO_2\underline{CH_3}$ ), 3.56 (1H, dd,  $J = 12.0$  Hz et  $J = 4.0$  Hz,  $\underline{CHOTIPS}$ ), 2.50 - 2.45 (1H, m), 2.40 - 2.00 (6H, m), 2.00 - 1.50 (6H, m), 1.12 (3H, s,  $C_{10}\underline{CH_3}$ ), 1.07 (21H, m, 3 X  $\underline{CH}(\underline{CH_3})_2$  TIPS).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 172.81, 171.91, 171.59, 130.51, 129.14, 78.41, 54.56, 53.77, 52.80, 52.49, 41.68, 40.45, 39.85, 34.43, 32.75, 32.07, 29.66, 28.61, 23.24, 21.50, 18.32, 13.72, 13.40, 12.82.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) : 3024, 2952, 2867, 1730, 1458, 1250, 1105, 1061.

SM (m/e) : 565 ( $\text{M}^+$  -  $\text{C}_3\text{H}_7$ ).

Masse exacte théorique : 565.2833 ( $\text{M}^+$  -  $\text{C}_3\text{H}_7$ ).

Masse exacte expérimentale :  $565.2822 \pm 0.0017$  ( $\text{M}^+$  -  $\text{C}_3\text{H}_7$ ).

### 43 $\beta$ :

Formule brute :  $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_9\text{Si}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 5.30 - 5.15 (2H, AB,  $J_{\text{AB}}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.25 (1H, dd,  $J = 11.0$  Hz et  $J = 4.5$  Hz,  $\text{CHOTIPS}$ ), 3.67 (12H, 4s, 4 X  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.71 (1H, s large,  $\text{C}_4\text{H}_\text{E}$ ), 2.55 - 2.39 (3H, m,  $\text{C}_2\text{H}_\text{E}$ ), 2.27 - 2.15 (3H, m,  $\text{C}_8\text{H}$ ), 2.02 (1H, dd,  $J = 14.0$  Hz et  $J = 6.0$  Hz,  $\text{C}_4\text{H}_\text{A}$ ), 1.92 - 1.88 (1H, m,  $\text{C}_9\text{H}$ ) 1.72 (1H, dd,  $J = 12.5$  Hz et  $J = 1.5$  Hz,  $\text{C}_4\text{H}_\text{A}$ ) 1.55 - 1.40 (3H, m) 1.08 (21H, m, 3 X  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  TIPS), 0.96 (3H, s,  $\text{C}_{10}\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 173.02, 172.24, 171.38, 130.18, 129.60, 67.17, 53.84, 52.87, 52.67, 52.48, 52.15, 52.00, 40.25, 38.70, 37.37, 34.91, 31.45, 31.20, 30.34, 29.64, 18.90, 18.29, 16.77, 13.20.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) : 3024, 2952, 2867, 1730, 1458, 1250, 1105, 1061.

SM (m/e) : 565 ( $\text{M}^+$  -  $\text{C}_3\text{H}_7$ ).

Masse exacte théorique : 565.2833 ( $\text{M}^+$  -  $\text{C}_3\text{H}_7$ ).

Masse exacte expérimentale :  $565.2822 \pm 0.0017$  ( $\text{M}^+$  -  $\text{C}_3\text{H}_7$ ).

### (7,2-cis-2,1-anti-1,10-cis)-1 $\beta$ -Méthyl-5,5,12,12-tétrakis(méthoxycarbonyl)-tricyclo[8.4.0.0 $^{2,7}$ ]tétradéca-8-én-12,14 $\alpha$ -carbolactone (44)

À une solution de tricycle 43 $\alpha$  (5.7 mg, 9.9  $\mu\text{mol}$ ) dans le tétrahydrofurane (2 mL) à la température ambiante est ajouté le difluorure de triméthylsilicate de tris-(diméthylamino)sulfonium (25.0 mg, 93.8  $\mu\text{mol}$ ). Le mélange réactionnel est agité 12 h, traité

avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (10 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (10 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le résidu est purifié par chromatographie préparative sur couche mince (hexane - acétate d'éthyle, 7:3), pour donner un solide (3.7 mg, 95 %) recristallisé dans le mélange de solvant (hexane - éther, 9:1).

Formule brute :  $C_{22}H_{28}O_8$ .

Point de fusion : 143 - 145°C.

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 5.52 (1H, dt,  $J = 10.5$  Hz et  $J = 1.0$  Hz,  $C_6H$ ), 5.36 (1H, dt,  $J = 10.5$  Hz et  $J = 3.0$  Hz,  $C_7H$ ), 4.43 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz,  $C_1H$ ), 3.77 (3H, s,  $CO_2CH_3$ ), 3.67 (6H, 2s, 2 X  $CO_2CH_3$ ), 3.13 (1H, s large,  $C_8H$ ), 2.70 (1H, dd,  $J = 12.0$  Hz et  $J = 6.0$  Hz), 2.55 - 2.46 (2H, m,  $C_2H_A$ ,  $C_{14H}$ ), 2.46 - 2.35 (1H, m,  $C_5H$ ), 2.20 (2H, d,  $J = 5.0$  Hz, 2 X  $C_4H$ ), 2.13 (1H, dd,  $J = 14.0$  Hz et  $J = 5.5$  Hz,  $C_{14H}$ ), 1.72 - 1.65 (1H, m,  $C_9H$ ), 1.60 - 1.45 (4H, m,  $CH_2CH_2C(CO_2CH_3)_2$ ), 1.08 (3H, s,  $C_{10}CH_3$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 172.96, 169.91, 131.89, 130.64, 86.12, 52.80, 52.68, 52.16, 52.03, 51.45, 43.68, 37.92, 37.47, 35.84, 34.88, 33.00, 31.39, 31.06, 29.70, 22.21, 20.64.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 2954, 2855, 1783, 1734, 1440, 1251, 1149, 1050.

SM (m/e) : 420 ( $M^+$ ).

Masse exacte théorique : 420.1784 ( $M^+$ ).

Masse exacte expérimentale :  $420.1793 \pm 0.0012$  ( $M^+$ ).

## PARTIE EXPÉRIMENTALE DU CHAPITRE 2

### MODE OPÉRATOIRE

### SYNTHÈSE DU DIÉNOPHILE

#### (E)-1-Chloro-3-méthyl-6-tétrahydropyranyloxyhex-3-én-2-ol (51)

À une solution d'aldéhyde **28** (3.06 g, 15.45 mmol) dans le tétrahydrofurane (150 mL) à  $-78^{\circ}\text{C}$  est ajouté le chloriodométhane (1.50 mL, 20.09 mmol) suivi du n-buthyllithium (1.4 M dans l'hexane, 12.2 mL, 17.00 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 30 min à  $-78^{\circ}\text{C}$ , traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (100 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (100 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 7:3), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (3.22 g, 84 %).

Formule brute :  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{Cl}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 5.57 (H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ), 4.58 (1H, t,  $J = 3.0$  Hz,  $\text{OCHO THP}$ ), 4.21 (1H, dt,  $J = 8.0$  Hz et  $J = 4.0$  Hz,  $\text{CHOH}$ ), 3.90 - 3.80 (1H, m,  $\text{OCHH THP}$ ), 3.73 (1H, dt,  $J = 9.5$  Hz et  $J = 7.0$  Hz,  $\text{THPOCHH}$ ), 3.70 - 3.35 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{OCHH THP}$ ,  $\text{THPOCHH}$ ), 2.39 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz,  $\text{CHOH}$ ), 2.35 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2$ ), 1.90 - 1.45 (9H, m,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ,  $(\text{CH}_2)_3 \text{ THP}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 135.16, 124.85, 98.78, 76.64, 66.58, 62.30, 48.53, 30.64, 28.29, 25.40, 19.54, 12.18.

IR (film,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 3424, 2944, 2870, 1441, 1352, 1200, 1119, 1073, 1031.

SM (m/e) : 266 ( $\text{MNH}_4^+$ ).

249 ( $\text{MH}^+$ ).

Masse exacte théorique : 266.1523 ( $\text{MNH}_4^+$ ).

249.1257 ( $\text{MH}^+$ ).

Masse exacte expérimentale :  $266.1532 \pm 0.0008$  ( $\text{MNH}_4^+$ ).

$249.1271 \pm 0.0007$  ( $\text{MH}^+$ ).

**(E)-1-Chloro-3-méthyl-6-tétrahydropyranyloxy-2-triisopropylsilyloxyhex-3-ène (52)**

À une solution de chlorohydrine **51** (14.17 g, 56.95 mmol) dans le dichlorométhane (300 mL) à 0°C est ajoutée la 2,6-lutidine (13.30 mL, 113.9 mmol) suivie du trifluorométhanesulfonate de triisopropylsilyle (23.0 mL, 85.4 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 1 h à 0°C, traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (300 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (300 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 4:1), par chromatographie-éclair. Le produit est utilisé immédiatement pour la réaction suivante.

Formule brute :  $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{Cl}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 5.47 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ), 4.58 (1H, m,  $\text{OCHO THP}$ ), 4.25 (1H, t,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CHOTIPS}$ ), 3.90 - 3.80 (1H, m,  $\text{OCHH THP}$ ), 3.80 - 3.70 (1H, m,  $\text{THPOCHH}$ ), 3.50 - 3.35 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{THPOCHH}$ ,  $\text{OCHH THP}$ ), 2.34 (2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2$ ), 1.85 - 1.45 (9H, m,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ,  $(\text{CH}_2)_3 \text{ THP}$ ), 1.04, (21H, m, 3 X  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \text{ TIPS}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 135.90, 125.26, 98.71, 98.63, 78.61, 66.68, 66.62, 62.15, 62.06, 46.85, 30.65, 28.30, 25.46, 19.47, 19.43, 17.93, 17.66, 12.28, 10.89.

IR (film,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 2943, 2866, 1464, 1121, 1034.

SM ( $m/e$ ) : 361 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ).

Masse exacte théorique : 361.1966 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ).

Masse exacte expérimentale :  $361.1974 \pm 0.0011$  ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ).

**(E)-6-Chloro-4-méthyl-5-triisopropylsilyloxyhex-3-énol (53)**

À une solution d'éther tétrahydropyranylique **52** (56.95 mmol) dans le méthanol anhydre (500 mL) est ajouté le *p*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS, 1.4 g, 5.6 mmol). Le mélange est chauffé à 50°C durant 1 h, traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (300 mL). Le méthanol est évaporé et le mélange est extrait trois fois avec de l'éther (300 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 4:1), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (16.61 g, 92 %) pour deux étapes.

Formule brute :  $C_{16}H_{33}O_2SiCl$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 5.44 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 4.27 (1H, dd,  $J = 7.5$  Hz et  $J = 6.0$  Hz,  $CHOTIPS$ ), 3.64 (2H, m,  $CH_2OH$ ), 3.55 - 3.40 (2H, m,  $CH_2Cl$ ), 2.34 (2H, m,  $C(CH_3)=CHCH_2$ ), 1.64 (3H, s,  $C(CH_3)=CH$ ), 1.58 (1H, s large,  $CH_2OH$ ), 1.04 (21H, m, 3 X  $CH(CH_3)_2$  TIPS).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 137.37, 124.78, 78.43, 61.94, 46.38, 31.13, 17.92, 12.24, 10.82.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 3345, 2944, 2892, 2867, 1464, 1107, 1062.

SM (m/e) : 277 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte théorique : 277.1390 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte expérimentale :  $277.1388 \pm 0.0008$  ( $M^+ - C_3H_7$ ).

**(E)-6-Chloro-1-méthanesulfonyloxy-4-méthyl-5-triisopropylsilyloxyhex-3-ène (54)**

À une solution d'alcool **53** (16.55 g, 51.6 mmol) dans le dichlorométhane (250 mL) à 0°C est ajoutée la triéthylamine (36 mL, 257.8 mmol) suivie du chlorure de mésyle (6.00 mL, 77.3 mmol). Le mélange réactionnel est agité à 0°C durant 1 h, traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et extrait trois fois avec du dichlorométhane (250 mL). Les

phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 4:1), par chromatographie-éclair, pour donner une huile jaune pâle (18.45, 90 %).

Formule brute :  $C_{17}H_{35}O_4SiClS$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 5.44 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 4.24 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz,  $CHOTIPS$ ), 4.20 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_2OSO_2CH_3$ ), 3.45 (2H, m,  $CH_2Cl$ ), 2.99 (3H, s,  $CH_3S$ ), 2.52 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz,  $C(CH_3)=CHCH_2$ ), 1.64 (3H, s,  $C(CH_3)=CH$ ), 1.03 (21H, m, 3 X  $CH(CH_3)_2$  TIPS).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 138.30, 122.19, 78.13, 68.64, 46.43, 37.44, 27.71, 17.93, 12.24, 11.04.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 2944, 2867, 1464, 1357, 1176, 1063, 958.

SM (m/e) : 355 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte théorique : 355.1166 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte expérimentale :  $355.1163 \pm 0.0011$  ( $M^+ - C_3H_7$ ).

#### **(E)-7-Chloro-1,1-bis(méthoxycarbonyl)-5-méthyl-6-triisopropylsilyloxyhept-4-ène (50)**

À une suspension d'hydruure de sodium (60 %, 4.42 g 110.6 mmol) dans le tétrahydrofurane (150 mL) et le N,N-diméthylformamide (150 mL) est ajouté, goutte-à-goutte, le diméthylmalonate (13.2 mL, 115.3 mmol) à la température ambiante. Lorsque le dégagement d'hydrogène est terminé, une solution du mésylate **54** (18.38 g, 46.1 mmol) dans le tétrahydrofurane (60 mL) et le N,N-diméthylformamide (60 mL) est transférée par canule, suivie de l'iodure de potassium (11.48, 69.2 mmol). Le mélange réactionnel est porté à reflux durant 1 h, traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (300 mL) et extrait trois fois avec le mélange de solvants hexane - éther (1:1), (300 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane -

acétate d'éthyle, 9:1), par chromatographie-éclair pour donner une huile incolore (18.89 g, 94 %).

Formule brute :  $C_{21}H_{39}O_5SiCl$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 5.39 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 4.23 (1H, t,  $J = 6.5$  Hz,  $CHOTIPS$ ), 3.73 (6H, 2s, 2 X  $CO_2CH_3$ ), 3.50 - 3.35 (3H, m,  $CH_2Cl$ ,  $CH(CO_2CH_3)_2$ ), 2.07 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz,  $C(CH_3)=CHCH_2$ ), 2.00 - 1.90 (2H, m,  $C(CH_3)=CHCH_2CH_2$ ), 1.57 (3H, s,  $C(CH_3)=CH$ ), 1.03 (21H, m, 3 X  $CH(CH_3)_2$  TIPS).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 169.75, 135.94, 127.02, 78.49, 52.41, 50.76, 46.58, 28.34, 25.11, 17.92, 12.26, 10.65.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 2946, 2867, 1738, 1463, 1436, 1249, 1152, 1062.

SM (m/e) : 391 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte théorique : 391.1707 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte expérimentale :  $391.1702 \pm 0.0011$  ( $M^+ - C_3H_7$ ).

## COUPLAGE

### (2Z,4E,10E)-13-Chloro-7,7-bis(méthoxycarbonyl)-11-méthyl-1-tétrahydropyranyloxy-12-triisopropylsilyloxytridéca-2,4,10-triène (48)

À une solution de malonate **50** (6.92 g, 15.9 mmol) dans le tétrahydrofurane (15 mL) et le N,N-diméthylformamide (15 mL) à  $0^\circ C$  est ajouté lentement l'hydruure de potassium (75 %, 1.02 g, 19.1 mmol). Lorsque le dégagement d'hydrogène est terminé (30 min), le chlorure (4.13 g, 191 mmol) est ajouté par canule. Le mélange réactionnel est agité à la température ambiante durant 17 h, traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (50 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (50 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (toluène - acétate d'éthyle, 97:3), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (4.98 g, 51 %).



Formule brute :  $C_{32}H_{55}O_7SiCl$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.36 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 11.0$  Hz,  $THPOCH_2CH=CHCH=CH$ ), 6.05 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $THPOCH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.55 - 5.47 (2H, m,  $THPOCH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.38 (1H, t apparent,  $J = 7.0$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 4.60 (1H, t,  $J = 3.0$  Hz,  $OCHO$  THP), 4.32 (1H, dd,  $J = 14.0$  Hz et  $J = 6.5$  Hz,  $THPOCHH$ ), 4.22 - 4.10 (2H, m,  $THPOCHH$ ,  $CHOTIPS$ ), 3.90 - 3.80 (1H, m,  $OCHH$  THP), 3.70 (6H, s, 2 X  $CO_2CH_3$ ), 3.55 - 3.35 (3H, m,  $CH_2Cl$ ,  $OCHH$  THP), 2.70 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz,  $CHCH_2C(CO_2CH_3)_2$ ), 1.95 - 1.45 (13H, m,  $C(CH_3)=CHCH_2CH_2$ ,  $(CH_2)_3$  THP), 1.01 (21H, m, 3 X  $CH(CH_3)_2$  TIPS).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 171.40, 135.23, 130.80, 129.30, 129.02, 127.47, 126.52, 97.77, 78.56, 62.68, 62.12, 57.65, 52.34, 46.73, 36.43, 32.17, 30.57, 25.40, 22.42, 19.40 17.92, 12.26, 10.55.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 2947, 2867, 1736, 1443, 1200, 1117, 1062, 1029.

SM (m/e) : 571 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte théorique : 571.2858 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte expérimentale :  $571.2851 \pm 0.0017$  ( $M^+ - C_3H_7$ ).

## APPROCHE PAR LA CHLOROCÉTONE

### (2Z,4E,10E)-13-Chloro-7,7-bis(méthoxycarbonyl)-11-méthyl-12-triisopropylsilyloxytridéca-2,4,10-triénol (55)

À une solution d'acétal **48** (5.89 g, 9.5 mmol) dans le méthanol anhydre (300 mL) est ajouté l'acide *p*-toluènesulfonique (APTS, 362 mg, 19 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 1 h à la température ambiante, traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (150 mL) et le méthanol est éliminé par évaporation. Le mélange est extrait trois fois avec de l'éther (150 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 7:3), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (4.88 g, 97 %).

Formule brute :  $C_{27}H_{47}O_6SiCl$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.31 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 11.0$  Hz,  $HOCH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.97 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $HOCH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.55 - 5.45 (2H, m,  $HOCH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.35 (1H, t apparent,  $J = 7.0$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 4.21 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_2OH$ ), 4.17 (1H, t,  $J = 6.5$  Hz,  $CHOTIPS$ ), 3.67 (6H, s, 2 X  $CO_2CH_3$ ), 3.45 - 3.30 (2H, m,  $CH_2Cl$ ), 2.66 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz,  $CHCH_2C(CO_2CH_3)_2$ ), 2.07 (1H, s large,  $CH_2OH$ ), 1.90 - 1.80 (4H, m,  $C(CH_3)=CHCH_2CH_2$ ), 1.52 (3H, s,  $C(CH_3)=CH$ ), 0.98 (21H, m, 3 X  $CH(CH_3)_2$  TIPS).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 170.34, 135.10, 129.80, 129.34, 129.08, 128.74, 127.35, 78.42, 58.43, 57.59, 52.28, 46.59, 36.30, 32.10, 22.33, 17.85, 12.17, 10.43.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 3412, 2948, 2866, 1735, 1441, 1243, 1061.

SM (m/e) : 499 ( $M^+ - OCH_3$ ).

487 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte théorique : 487.2282 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte expérimentale :  $487.2271 \pm 0.0014$  ( $M^+ - C_3H_7$ ).

**(3Z,5E,11E)-14-Chloro-1,1,8,8-tétrakis(méthoxycarbonyl)-12-méthyl-13-triisopropylsilyloxytétradéca-3,5,11-triène (57)**

À une solution d'alcool **55** (900 mg, 1.70 mmol) dans le tétrahydrofurane (25 mL) à  $-20^\circ C$  est ajoutée la triphénylphosphine (891 mg, 3.4 mmol) suivie de l'hexachloroacétone (385  $\mu L$ , 2.55 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 1 h à  $-20^\circ C$ , traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (25 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (50 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 7:3), par chromatographie-éclair, pour donner une huile jaune. Le produit est utilisé immédiatement pour la réaction suivante.

Formule brute :  $C_{27}H_{46}O_5SiCl_2$ .

À une suspension d'hydruure de potassium (75 %, 226 mg, 4.25 mmol), dans le tétrahydrofurane (5 mL) et le N,N-diméthylformamide (5 mL) à la température ambiante, est ajouté, goutte-à-goutte, le diméthylmalonate (580 mL, 5.1 mmol). Lorsque le dégagement d'hydrogène est terminé, le chlorure **56** (environ 1.70 mmol) est ajouté par canule. Le mélange réactionnel est agité durant 30 min à la température ambiante, traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (25 mL), extrait deux fois avec de l'éther (50 mL) et une fois avec le dichlorométhane (80 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 4:1), par chromatographie-éclair. Le produit obtenu n'est pas tout à fait pur, mais il est utilisé immédiatement pour la réaction suivante.

Formule brute :  $C_{32}H_{53}O_9SiCl$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.32 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 11.0$  Hz,  $CHCH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.95 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $CHCH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.48 (1H, dt,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 7.5$  Hz,  $CHCH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.36 (1H, t apparent,  $J = 6.5$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 5.23 (1H, dd,  $J = 15.5$  Hz et  $J = 7.5$  Hz,  $CHCH_2CH=CHCH=CH$ ), 4.17 (1H, t,  $J = 6.5$  Hz,  $CHOTIPS$ ), 3.67 (12H, 2s, 4 X  $CO_2CH_3$ ), 3.45 - 3.30 (3H, m,  $CH(CO_2CH_3)_2$ ,  $CH_2Cl$ ), 2.69 (4H, t apparent,  $J = 7.5$  Hz,  $CH_2CH=CHCH=CH_2$ ), 1.90 - 1.80 (4H, m,  $C(CH_3)=CHCH_2CH_2$ ), 1.52 (3H, s,  $C(CH_3)=CH$ ), 0.99 (21H, m, 3 X  $CH(CH_3)_2$  TIPS).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 171.32, 169.00, 135.12, 130.72, 128.85, 128.67, 127.40, 125.33, 78.46, 57.59, 52.38, 52.26, 51.35, 46.66, 36.32, 32.07, 26.96, 22.33, 17.83, 12.15, 10.46.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 2951, 2867, 1739, 1440, 1388, 1268, 1230, 1172, 1064.

SM (m/e) : 601 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte théorique : 601.2599 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte expérimentale :  $601.2594 \pm 0.0018$  ( $M^+ - C_3H_7$ ).

**(3Z,5E,11E)-14-Chloro-1,1,8,8-tétrakis(méthoxycarbonyl)-12-méthyltétradéca-3,5,11-trién-13-ol (58)**

À une solution d'alcool silylé **57** (environ 1.70 mmol) dans le tétrahydrofurane (25 mL) à -20°C est ajouté le fluorure de tétrabutylammonium (1.0 M dans le tétrahydrofurane, 4.55 mL, 4.55 mmol). Le mélange réactionnel est agité à -20°C durant 2 h, traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (50 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (100 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 7:3), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (715 mg, 86 %) pour les trois réactions subséquentes.

Formule brute :  $C_{23}H_{33}O_9Cl$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.34 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 11.0$  Hz,  $CHCH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.97 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $CHCH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.52 - 5.40 (2H, m,  $CHCH_2CH=CHCH=CH$ ,  $C(CH_3)=CH$ ), 5.24 (1H, dt,  $J = 11.0$  Hz et  $J = 7.5$  Hz,  $CHCH_2CH=CHCH=CH$ ), 4.14 (1H, m,  $CHOH$ ), 3.69 (12H, s, 4 X  $CO_2CH_3$ ), 3.60 - 3.45 (2H, m,  $CH_2Cl$ ), 3.37 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $CH(CO_2CH_3)_2$ ), 2.71 (4H, t apparent,  $J = 7.5$  Hz,  $CH_2CH=CHCH=CHCH_2$ ), 2.45 (1H, d,  $J = 3.5$  Hz,  $CHOH$ ), 2.00 - 1.80 (4H, m,  $C(CH_3)=CHCH_2CH_2$ ), 1.58 (3H, s,  $C(CH_3)=CH$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 171.34, 169.08, 134.27, 130.70, 128.78, 126.95, 125.44, 76.50, 57.46, 52.48, 52.35, 51.38, 48.40, 36.24, 31.98, 26.99, 22.33, 11.92.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 3525, 3006, 2956, 2852, 1734, 1439, 1340, 1272, 1233, 1173, 1079, 1030.

SM (m/e) : 471 ( $M^+ - OH$ ).

457 ( $M^+ - OCH_3$ ).

Masse exacte théorique : 457.1629 ( $M^+ - OCH_3$ ).

Masse exacte expérimentale :  $457.1622 \pm 0.0014$  ( $M^+ - OCH_3$ ).

**(3Z,5E,11E)-14-Chloro-1,1,8,8-tétrakis(méthoxycarbonyl)-12-méthyltétradéca-3,5,11-trién-13-one (49)**

À une solution de chlorohydrine **58** (384 mg, 0.786 mmol), dans le dichlorométhane (5 mL) à 0 °C est ajouté le périodine de Dess-Martin (400 mg, 0.944 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 5 min à la température ambiante, traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (20 mL), du dichlorométhane (50 mL) et (1 g) de thiosulfate de sodium pentahydraté. Le mélange est agité 1 h supplémentaire et extrait trois fois avec du dichlorométhane (50 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 7:3), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (368 mg, 96 %).

Formule brute :  $C_{23}H_{31}O_9Cl$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.55 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 6.33 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 11.0$  Hz,  $CHCH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.94 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $CHCH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.43 (1H, dt,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 7.5$  Hz,  $CHCH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.23 (1H, dt,  $J = 11.0$  Hz et  $J = 7.5$  Hz,  $CHCH_2CH=CHCH=CH$ ), 4.38 (2H, s,  $CH_2Cl$ ), 3.66 (12H, 2s, 4 X  $CO_2CH_3$ ), 3.34 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $CH(CO_2CH_3)_2$ ), 2.70 (4H, m,  $CH_2CH=CHCH=CHCH_2$ ), 2.20 - 2.10 (2H, m,  $C(CH_3)=CHCH_2$ ), 1.95 - 1.90 (2H, m,  $C(CH_3)=CHCH_2CH_2$ ), 1.73 (3H, s,  $C(CH_3)=CH$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 192.10, 171.01, 169.01, 142.73, 135.62, 130.51, 129.15, 128.24, 125.78, 57.20, 52.44, 51.25, 45.04, 36.43, 31.19, 26.99, 24.01, 11.33.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 2955, 1735, 1690, 1440, 1271, 1235, 1203, 1077.

SM (m/e) : 455 ( $M^+ - OCH_3$ ).

450 ( $M^+ - HCl$ ).

Masse exacte théorique : 455.1473 ( $M^+ - OCH_3$ ).

Masse exacte expérimentale :  $455.1466 \pm 0.0014$  ( $M^+ - OCH_3$ ).

## MACROCYCLISATION DE LA CHLOROCÉTONE

### (4E,10E,12Z)-1,1,8,8-tétrakis(méthoxycarbonyl)-4-méthylcyclotétradéca-4,10,12-trién-3-one (9) et le dimère (63)

À une suspension de carbonate de césium (334 mg, 1.02 mmol) et d'iodure de césium (295 mg, 1.02 mmol) dans l'acétonitrile (60 mL) est ajoutée la chlorocétone (50 mg, 0.102 mmol) dans l'acétonitrile (1 mL). Le mélange réactionnel est agité à la température ambiante et à l'abri de la lumière durant 48 h. Le mélange est filtré et le filtrat est concentré par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 4:1), par chromatographie-éclair, pour donner deux produits. Le produit le moins polaire est le macrocycle **9**, obtenu sous forme de cristaux blancs (10 mg, 21 %), recristallisés dans le mélange de solvants hexane - éther (9:1). Le produit le plus polaire est le dimère **63** (6 mg, 13 %), obtenu sous forme d'huile incolore.

#### Macrocycle **9**:

Formule brute :  $C_{23}H_{30}O_9$ .

Point de fusion : 143 - 145°C.

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $C_6D_6$ ,  $\delta$  ppm, 350°K) : 6.23 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 6.02 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz, ZE,  $CH_2CH=CHCH=CHCH_2$ ), 5.76 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 11.0$  Hz, ZE,  $CH_2CH=CHCH=CHCH_2$ ), 5.30 (1H, dt,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 7.0$  Hz, ZE,  $CH_2CH=CHCH=CHCH_2$ ), 5.16 (1H, dt,  $J = 10.0$  Hz et  $J = 9.0$  Hz, ZE,  $CH_2CH=CHCH=CHCH_2$ ), 3.49 (8H, s, 2 X  $CO_2CH_3$ ,  $CH_2C=O$ ), 3.36 (6H, s, 2 X  $CO_2CH_3$ ), 3.00 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, ZE,  $CH_2CH=CHCH=CHCH_2$ ), 2.70 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz, ZE,  $CH_2CH=CHCH=CHCH_2$ ), 2.15 - 2.05 (2H, m,  $C(CH_3)=CHCH_2$ ), 2.00 - 1.90 (2H, m,  $C(CH_3)=CHCH_2$ ), 1.74 (3H, s,  $C(CH_3)=CH$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 198.70, 171.33, 170.58, 146.15, 135.05, 132.90, 131.48, 127.85, 124.36, 58.30, 55.20, 52.74, 38.24, 34.90, 30.03, 29.69, 24.34, 11.20.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 2954, 2853, 1732, 1663, 1436, 1289, 1172, 1108, 1073, 1047.

SM (m/e) : 450 ( $M^+$ ).

Masse exacte théorique : 450.1890 ( $M^+$ ).

Masse exacte expérimentale :  $450.1884 \pm 0.0013$  ( $M^+$ ).

Dimère **63**:

Formule brute :  $C_{46}H_{60}O_{18}$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.58 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz, 2 X  $C(CH_3)=CH$ ), 6.20 - 6.00 (4H, m, ZE, 2 X  $CH_2CH=CHCH=CHCH_2$ ), 5.45 (2H, dt,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 7.0$  Hz, ZE, 2 X  $CH_2CH=CHCH=CHCH_2$ ), 5.18 (2H, dt,  $J = 10.0$  Hz et  $J = 9.0$  Hz, ZE, 2 X  $CH_2CH=CHCH=CHCH_2$ ), 3.72 (24H, 2s, 8 X  $CO_2CH_3$ ), 3.28 (4H, s, 2 X  $CH_2C=O$ ), 2.85 (4H, d,  $J = 9.0$  Hz, ZE, 2 X  $CH_2CH=CHCH=CHCH_2$ ), 2.65 (4H, d,  $J = 7.0$  Hz, ZE, 2 X  $CH_2CH=CHCH=CHCH_2$ ), 2.15 - 2.05 (4H, m, 2 X  $C(CH_3)=CHCH_2$ ), 2.00 - 1.90 (4H, m, 2 X  $C(CH_3)=CHCH_2CH_2$ ), 1.70 (6H, s, 2 X  $C(CH_3)=CH$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 198.05, 170.91, 141.52, 137.33, 132.10, 129.08, 128.28, 125.06, 57.45, 55.10, 52.95, 52.72, 40.39, 36.13, 31.19, 30.93, 24.07, 11.51.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 2955, 1732, 1669, 1436, 1201.

SM (m/e) : 900 ( $M^+$ ).

Masse exacte théorique : 900.3779 ( $M^+$ ).

Masse exacte expérimentale :  $900.3770 \pm 0.0027$  ( $M^+$ ).

## APPROCHE PAR LE CHLORURE ALLYLIQUE

### (3E,5E,11E)-1-Chloro-7,7-bis(méthoxycarbonyl)-3-méthyl-13-tétrahydropyranyloxytridéca-3,9,11-trién-2-ol (**59**)

À une solution d'alcool silylé **48** (1.6 g, 2.60 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL) à  $-20^\circ C$  est ajouté le fluorure de tétrabutylammonium (1.0 M dans le tétrahydrofurane, 13.0 mL, 13.0 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 1 h à  $-20^\circ C$ , traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (50 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (50 mL). Les

phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 7:3), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (994 mg, 83 %).

Formule brute :  $C_{23}H_{35}O_7Cl$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.36 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 11.0$  Hz,  $THPOCH_2CH=CHCH=CH$ ), 6.05 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $THPOCH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.55 - 5.45 (3H, m,  $THPOCH_2CH=CHCH=CH$ ,  $C(CH_3)=CH$ ), 4.61 (1H, t,  $J = 3.0$  Hz,  $OCHO$  THP), 4.30 (1H, dd,  $J = 13.0$  Hz et  $J = 6.5$  Hz,  $THPOCHH$ ), 4.15 - 4.10 (2H, m,  $CHOH$ ,  $THPOCHH$ ), 3.90 - 3.80 (1H, m,  $OCHH$  THP), 3.70 (6H, s, 2 X  $CO_2CH_3$ ), 3.60 - 3.45 (3H, m,  $CH_2Cl$ ,  $OCHH$  THP), 2.69 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz,  $THPOCH_2CH=CHCH=CHCH_2$ ), 2.47 (1H, t,  $J = 3.0$  Hz,  $CHOH$ ), 2.00 - 1.50 (13H, m,  $C(CH_3)=CHCH_2CH_2$ ,  $(CH_2)_3$  THP).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 171.40, 134.33, 130.82, 129.17, 127.01, 126.56, 97.83, 76.51, 62.70, 62.16, 57.53, 52.42, 48.52, 36.31, 32.10, 30.55, 25.37, 22.43, 19.35, 11.99.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 3448, 2951, 2870, 17.32, 1440, 1341, 1268, 1201, 1117.

SM (m/e) : 476 ( $MNH_4^+$ ).

Masse exacte théorique : 476.2415 ( $MNH_4^+$ ).

Masse exacte expérimentale :  $476.2409 \pm 0.0014$  ( $MNH_4^+$ ).

**(3E,9E,11Z)-1-Chloro-7,7-bis(méthoxycarbonyl)-4-méthyl-14-tétrahydropyranyloxytétradéca-4,10,11-trién-3-one (60)**

À une solution de chlorohydrine **59** (980 mg, 2.13 mmol) dans le dichlorométhane (50 mL) à 0°C est ajouté le périodine de Dess-Martin (2.72 g, 6.41 mmol). Le mélange réactionnel est agité à la température ambiante durant 1 h, traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (50 mL) et de thiosulfate de sodium pentahydraté (2 g). Le mélange est agité 1 h supplémentaire et extrait trois fois avec du dichlorométhane (100 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par



évaporation du solvant. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 7:3), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (948 mg, 98 %).

Formule brute :  $C_{23}H_{33}O_7Cl$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.53 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 6.36 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 11.0$  Hz,  $THPOCH_2CH=CHCH=CH$ ), 6.03 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $THPOCH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.50 - 5.40 (2H, m,  $THPOCH_2CH=CHCH=CH$ ), 4.57 (1H, t,  $J = 3.0$  Hz,  $OCHO$  THP), 4.38 (2H, s,  $CH_2Cl$ ), 4.29 (1H, dd,  $J = 13.0$  Hz et  $J = 7.0$  Hz,  $THPOCHH$ ), 4.11 (1H, dd,  $J = 13.0$  Hz et  $J = 7.0$  Hz,  $THPOCHH$ ), 3.85 - 3.75 (1H, m,  $OCHH$  THP), 3.69 (6H, s, 2 X  $CO_2CH_3$ ), 3.67 - 3.40 (1H, m,  $OCHH$  THP), 2.70 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz,  $THPOCH_2CH=CHCH=CHCH_2$ ), 2.20 - 2.10 (2H, m,  $C(CH_3)=CHCH_2$ ), 2.00 - 1.90 (2H, m,  $C(CH_3)=CHCH_2CH_2$ ), 1.85 - 1.45 (9H, m,  $C(CH_3)=CH$ ,  $C(CH_2)_3$  THP).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 192.10, 171.01, 142.62, 133.88, 130.53, 129.34, 128.70, 126.82, 97.78, 67.03, 62.58, 62.06, 57.26, 52.48, 44.91, 36.56, 31.32, 30.48, 25.31, 24.01, 19.29, 11.40.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 2951, 2870, 1733, 1690, 1439, 1267, 1201, 1117, 1077, 1024.

SM (m/e) : 474 ( $MNH_4^+$ ).

355 ( $M^+ - OTHP$ ).

Masse exacte théorique : 474.2258 ( $MNH_4^+$ ).

Masse exacte expérimentale :  $474.2254 \pm 0.0014$  ( $MNH_4^+$ ).

**(4E,10E,12Z)-1,1,8,8-tétrakis(Méthoxycarbonyl)-4-méthyl-14-tétrahydropyranyloxytétradéca-4,10,12-trién-3-one (61)**

À une suspension d'hydruure de sodium (NaH) (60 %, 145 mg, 3.63 mmol) dans le tétrahydrofurane (50 mL) et le N,N-diméthylformamide (50 mL) à la température ambiante, est ajouté, goutte-à-goutte, le diméthylmalonate (435  $\mu$ L, 3.82 mmol). Lorsque le dégagement d'hydrogène est terminé, la chlorocétone **60** (810 mg, 1.91 mmol) en solution dans le tétrahydrofurane (2 mL) est ajoutée. Le mélange réactionnel est chauffé à 60°C durant 3 h,

traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (50 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (100 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 4:1), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (575 mg, 55 %).

Formule brute :  $C_{28}H_{40}O_{11}$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.62 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 6.39 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 11.0$  Hz,  $THPOCH_2CH=CHCH=CH$ ), 6.06 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $THPOCH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.55 - 5.45 (2H, m,  $THPOCH_2CH=CHCH=CH$ ), 4.60 (1H, t,  $J = 3.0$  Hz,  $OCHO$  THP), 4.32 (1H, dd,  $J = 13.0$  Hz et  $J = 7.0$  Hz,  $THPOCHH$ ), 4.14 (1H, dd,  $J = 13.0$  Hz et  $J = 7.0$  Hz,  $THPOCHH$ ), 3.90 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $CH(CO_2CH_3)_2$ ), 3.85 - 3.80 (1H, m,  $OCHH$  THP), 3.72 (12H, 2s, 4 X  $CO_2CH_3$ ), 3.50 - 3.45 (1H, m,  $OCHH$  THP), 3.28 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_2CH(CO_2CH_3)_2$ ), 3.28 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz,  $CH=CHCH_2C(CO_2CH_3)_2$ ), 2.20 - 2.10 (2H, m,  $C(CH_3)=CHCH_2$ ), 2.00 - 1.90 (2H, m,  $C(CH_3)=CHCH_2CH_2$ ), 1.85 - 1.45 (9H, m,  $C(CH_3)=CH$ ,  $(CH_2)_3$  THP).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 197.40, 171.14, 169.46, 141.70, 137.11, 130.70, 129.34, 128.82, 97.83, 67.10, 62.65, 62.18, 57.40, 52.74, 52.54, 46.85, 36.66, 31.52, 30.55, 25.37, 23.95, 19.42, 11.14.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 2953, 1735, 1671, 1437, 1443, 1269, 1201, 1024.

SM (m/e) : 552 ( $M^+$ ).

Masse exacte théorique : 552.2570 ( $M^+$ ).

Masse exacte expérimentale :  $552.2882 \pm 0.0016$  ( $M^+$ ).

**(4E,10E,12Z)-14-hydroxy-1,1,8,8-tétrakis(méthoxycarbonyl)-4-méthyltétradéca-4,10,12-trién-3-one (62)**

À une solution d'acétal **61** (485 mg, 0.878 mmol), dans le méthanol anhydre à la température ambiante est ajouté l'acide *p*-toluènesulfonique (APTS, 17 mg, 87.8  $\mu$ mol). Le mélange réactionnel est agité durant 1 h à la température ambiante et traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (25 mL). Le méthanol est évaporé et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'éther (50 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 1:1), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (385 mg, 94 %).

Formule brute :  $C_{23}H_{32}O_{10}$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.62 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 6.37 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 11.0$  Hz,  $HOCH_2CH=CHCH=CH$ ), 6.01 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $HOCH_2CH=CHCH=CH$ ), 5.60 - 5.45 (2H, m,  $HOCH_2CH=CHCH=CH$ ), 4.26 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_2OH$ ), 3.90 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $CH(CO_2CH_3)_2$ ), 3.72 (12H, 2s, 4 X  $CO_2CH_3$ ), 3.28 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_2CH(CO_2CH_3)_2$ ), 2.72 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz,  $CH_2C(CO_2CH_3)_2$ ), 2.20 - 2.10 (2H, m,  $C(CH_3)=CHCH_2$ ), 2.00 - 1.90 (2H, m,  $C(CH_3)=CHCH_2CH_2$ ), 1.72 (3H, s,  $C(CH_3)=CH$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 197.47, 171.14, 169.52, 141.75, 137.11, 129.92, 129.34, 129.15, 129.02, 63.08, 58.63, 57.40, 52.74, 52.59, 46.85, 36.69, 36.50, 31.45, 23.95, 11.14.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 3542, 3005, 2955, 1732, 1668, 1436, 1272, 1199, 1100, 1025.

SM (m/e) : 468 ( $M^+$ ).

Masse exacte théorique : 468.1995 ( $M^+$ ).

Masse exacte expérimentale :  $468.2001 \pm 0.0014$  ( $M^+$ ).

## MACROCYCLISATION DU CHLORURE ALLYLIQUE

### (4E,10E,12Z)-1,1,8,8-tétrakis(méthoxycarbonyl)-4-méthylcyclotétradéca-4,10,12-trién-3-one (9)

À une solution d'alcool **62** (175 mg, 0.374 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL) à  $-20^{\circ}\text{C}$  est ajoutée la triphénylphosphine (196 mg, 0.747 mmol) suivie de l'hexachloroacétone (65  $\mu\text{L}$ , 0.411 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 1 h à  $-20^{\circ}\text{C}$ , 1 h à la température ambiante, traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (25 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (25 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 7:3), par chromatographie-éclair, pour donner une huile jaune pâle (180 mg, 99 %). Le produit n'est pas caractérisé et il est utilisé immédiatement pour la réaction suivante.

Formule brute :  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_9\text{Cl}$ .

À une suspension de carbonate de césium (909 mg, 2.79 mmol) et d'iodure de césium (404 mg, 1.40 mmol) dans l'acétonitrile (160 mL) à  $65^{\circ}\text{C}$  est additionnée, sur une période de 10 h, à l'aide d'une pompe seringue, une solution du chlorure **47** (136 mg, 0.279 mmol) dans l'acétonitrile (4 mL). Après l'addition, le mélange est agité 7 h supplémentaires, filtré et le filtrat est concentré par évaporation du solvant. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 7:3), par chromatographie-éclair, pour donner des cristaux blancs (68 mg, 54 %), recristallisés dans le mélange de solvants hexane - éther (9:1).

Formule brute :  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_9$ .

Point de fusion :  $143 - 145^{\circ}\text{C}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$  ppm, 350°K) : 6.23 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\underline{\text{CH}}$ ), 6.02 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz, ZE,  $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}}\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 5.76 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 11.0$  Hz, ZE,

CH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>), 5.30 (1H, dt, J = 15.0 Hz et J = 7.0 Hz, ZE, CH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>), 5.16 (1H, dt, J = 10.0 Hz et J = 9.0 Hz, ZE, CH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>), 3.49 (8H, s, 2 X CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C=O), 3.36 (6H, s, 2 X CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.00 (2H, d, J = 9.0 Hz, ZE, CH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>), 2.70 (2H, d, J = 7.0 Hz, ZE, CH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>), 2.15 - 2.05 (2H, m, C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>2</sub>), 2.00 - 1.90 (2H, m, C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.74 (3H, s, C(CH<sub>3</sub>)=CH).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 198.70, 171.33, 170.58, 146.15, 135.05, 132.90, 131.48, 127.85, 124.36, 58.30, 55.20, 52.74, 38.24, 34.90, 30.03, 29.69, 24.34, 11.20.

IR (film, ν cm<sup>-1</sup>) : 2954, 2853, 1732, 1663, 1436, 1289, 1172, 1108, 1073, 1047.

SM (m/e) : 450 (M<sup>+</sup>).

Masse exacte théorique : 450.1890 (M<sup>+</sup>).

Masse exacte expérimentale : 450.1884 ± 0.0013 (M<sup>+</sup>).

## DIELS-ALDER TRANSANNULAIRE

**(7,2-cis-2,1-anti-1,10-cis)-1β-méthyl-5,5,12,12-tétrakis(méthoxycarbonyl)tricyclo[8.5.0.0<sup>2,7</sup>]tétradéca-8-én-14-one (46)**

Le macrocycle **9** (28 mg, 62 μmol) en solution dans le toluène (0.5 mL) est introduit dans un tube de pyrex qui a été préalablement lavé à l'ammoniac, l'eau et l'acétone. La solution est dégazée quatre fois et le tube est scellé sous vide. Le tube est chauffé durant 3 h dans un four à 170°C. Ensuite, le tube est ouvert et la solution est concentrée par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié par chromatographie préparative sur couche mince (0.5 mm) (hexane - acétate d'éthyle, 3:2), pour donner des cristaux blancs (26 mg, 93 %), recristallisés dans le mélange de solvants hexane - éther (9:1).

Formule brute : C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>9</sub>.

Point de fusion : 148 - 150°C.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 5.32 - 5.22 (2H, AB,  $J_{\text{AB}} = 10.5$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 3.71 (3H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) 3.67 (3H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.65 (3H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.60 (3H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.96 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 2.0$  Hz,  $\text{C}_2\text{HH}$ ), 2.65 - 2.35 (7H, m,  $\text{C}_2\text{HH}$ ), 2.20 - 2.13 (2H, m), 1.60 - 1.40 (3H, m), 1.17 (3H, s,  $\text{C}_{10}\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 210.02, 172.76, 171.47, 171.08, 170.82, 131.09, 129.15, 54.81, 53.06, 52.68, 52.41, 52.09, 49.63, 41.74, 38.69, 37.88, 34.49, 31.00, 30.74, 23.81, 18.19.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) : 2953, 2853, 1784, 1433, 1248, 1203, 1124, 1081, 1049.

SM (m/e) : 450 ( $\text{M}^+$ ).

Masse exacte théorique : 450.1890 ( $\text{M}^+$ ).

Masse exacte expérimentale :  $450.1884 \pm 0.0013$  ( $\text{M}^+$ ).

## PARTIE EXPÉRIMENTALE DU CHAPITRE 3

### MODE OPÉRATOIRE

### SYNTHÈSE DE L'IODURE VINYLIQUE

#### 1-O-Acétyl-8-hydroxynérol (88)

À une solution d'acétate de néryle **72** (100 g, 442 mmol) dans le dichlorométhane (150 mL) à 0°C sont ajoutés l'acide salicylique (7.04 g, 51 mmol), le dioxyde de sélénium (2.83 g, 26 mmol) et le *t*-butyl hydroperoxyde (90 %, 188 mL, 1.89 mol). Le mélange réactionnel est agité durant 27 h à la température ambiante, traité avec du benzène (100 mL) et concentré à sec par évaporation du solvant. Le résidu est dissous avec l'éther (300 mL) puis la phase organique est lavée trois fois avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (10 %, 300 mL). La phase organique est évaporée et de l'acide acétique glacial (120 mL) est ajouté au produit brut. Le mélange est refroidi à 0°C et le diméthylsulfure (134 mL) est ajouté. Le mélange est agité 5 h supplémentaires, traité avec une solution aqueuse de carbonate de potassium (20 %, 500 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (400 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est dissous dans l'éthanol (400 mL), la température est abaissée à 0°C puis le borohydrure de sodium (15.6 g) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité durant 15 min, traité avec une solution d'acide chlorhydrique (1.0 N, 200 mL) et extrait trois fois avec l'éther (300 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 7:3), par chromatographie-éclair pour donner une huile incolore (55.95 g, 52 %).

Formule brute :  $C_{12}H_{20}O_3$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 5.40 - 5.35 (2H, m, 2 X  $C(CH_3)=CH$ ), 4.56 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_2OAC$ ), 3.98 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz,  $CH_2OH$ ), 2.15 (4H, d,  $J = 3.5$  Hz,  $C(CH_3)=CHCH_2CH_2$ ), 2.05 (3H, s,  $CH_3CO_2$ ), 1.78 (3H, s,  $HOCH_2C(CH_3)=CH$ ), 1.66 (3H, s,  $CH_2C(CH_3)=CH$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 170.75, 141.58, 135.23, 119.05, 67.76, 60.69, 31.38, 25.63, 22.93, 20.51, 19.14.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 3608, 3468, 2939, 2865, 1718, 1446, 1380, 1244, 1023.

SM (m/e) : 230 ( $MNH_4^+$ ).

213 ( $MH^+$ ).

170 ( $M^+ - CH_3OH$ ).

Masse exacte théorique : 213.1491 ( $MH^+$ ).

Masse exacte expérimentale :  $213.1494 \pm 0.0006$  ( $MH^+$ ).

#### **(+)-1-O-Acétyle-6,7-époxy-8-hydroxynérol (89)**

À une solution de D-tartatre de diisopropyle (2.01 g, 8.60 mmol) dans le dichlorométhane (200 mL) à  $-15^\circ C$  sont ajoutés le tamis moléculaire 4 Å (7.5 g), l'isopropoxyde de titane (IV) (1.70 mL, 5.77 mmol) et le *t*-butyl-hydropéroxyde (5-6 M dans le nonane, 35.37 mL, 176.85 mmol). Le mélange réactionnel est agité à  $-30^\circ C$  durant 30 min et l'alcool **88** (25 g, 118 mmol) dissous dans le dichlorométhane (10 mL) est ajouté. Le mélange est agité durant 3 h supplémentaires à  $-30^\circ C$  et traité avec la triéthanolamine (1.0 M, 200 mL). Le mélange est agité 15 min à la température ambiante et filtré sur une couche de silice et de célite. Le filtrat est concentré par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 3:2), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (23.76 g, 88 %).



Formule brute :  $C_{12}H_{20}O_4$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 5.40 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 4.58 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_2OAC$ ), 3.70 - 3.55 (2H, m,  $CH_2OH$ ), 3.03 (1H, CH époxyde), 2.27 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz,  $CH_2C(CH_3)=CH$ ), 2.05 (3H, s,  $CH_3CO_2$ ), 1.78 (3H, s,  $C(CH_3)=CH$ ), 1.80 - 1.60 (2H, m,  $CH_2CH_2C(CH_3)=CH$ ), 1.29 (3H, s,  $CHOCCH_3$  époxyde).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 170.28, 140.86, 119.57, 65.29, 60.89, 60.44, 59.34, 28.28, 26.34, 22.91, 20.52, 13.73.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 3674, 3479, 3013, 2938, 2872, 1332, 1447, 1383, 1244, 1025.

SM (m/e) : 246 ( $MNH_4^+$ ).

229 ( $MH^+$ ).

Masse exacte théorique : 229.1440 ( $MH^+$ ).

Masse exacte expérimentale :  $229.1437 \pm 0.0007$  ( $MH^+$ ).

$[\alpha]_D +10.7^\circ$  (c 2.0, dichlorométhane).

**(Z)-(6R,7R et 7S)-1-Acétoxy-6-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-3,7-diméthyl-oct-2-én-8-al (90)**  
et

**(2Z,7E)-(6R)-1-Acétoxy-6,8-bis(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-3,7-diméthyl-octa-2,7-diène (91)**

À une solution d'alcool **89** (2.0 g, 8.85 mmol) dans le dichlorométhane (5 mL) à  $-40^\circ C$  sont ajoutés le tamis moléculaire 4 Å (1 g) et la 2,4,6-collidine (2.1 mL, 15.93 mmol). Par la suite, le trifluorométhanesulfonate de *t*-butyldiméthylsilyle (3.56 mL, 15.48 mmol) est ajouté d'un coup, très rapidement. La réaction est agitée durant 48 h à  $-40^\circ C$  puis la 2,4,6-collidine (2.1 mL) et le trifluorométhanesulfonate de *t*-butyldiméthylsilyle (3.56 mL) sont encore ajoutés rapidement. Le mélange est agité 30 min supplémentaires, traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (10 mL), extrait une fois avec du dichlorométhane (15 mL) et deux fois avec de l'éther (20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 95:5), par chromatographie-

éclair, pour donner (2.75 g, 91 %) d'un mélange de diastéréoisomères **90** (6:1) sous forme d'une huile incolore et (100 mg, 2 %) de l'éther d'énol **91**.

## 90

Formule brute :  $C_{18}H_{34}O_4Si$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 9.77, (1H, s,  $\underline{CH}O$ ), 5.36 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 4.54 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz,  $\underline{CH}_2OAC$ ), 4.09 (1H, dt,  $J = 4.0$  Hz et  $J = 6.5$  Hz,  $\underline{CH}OTBS$ ), 2.49 (1H, m,  $\underline{CH}Me$ ), 2.25 - 2.15 (1H, m,  $\underline{CH}HCHOTBS$ ), 2.04 (3H, s,  $\underline{CH}_3CO_2$ ), 2.05 - 1.90 (1H, m,  $\underline{CH}HCHOTBS$ ), 1.76 (3H, s,  $C(\underline{CH}_3)=CH$ ), 1.72 - 1.45 (2H, m,  $\underline{CH}_2C(CH_3)=CH$ ), 1.08 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $CH\underline{CH}_3$ ), 0.87 (9H, m,  $SiC(\underline{CH}_3)_3$ ), 0.07 (6H, 2s,  $Si(\underline{CH}_3)_2$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 204.65, 170.75, 142.02, 119.25, 72.99, 71.89, 60.57, 50.99, 33.08, 28.28, 25.56, 23.29, 17.80, 7.71, -3.74, -4.45, -4.78.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 2956, 2886, 1732, 1463, 1380, 1252, 1103, 1024.

SM (m/e) : 360 ( $MNH_4^+$ ).

Masse exacte théorique : 360,2570 ( $MNH_4^+$ ).

Masse exacte expérimentale :  $360.2564 \pm 0.0011$  ( $MNH_4^+$ ).

## 91 La géométrie de l'oléfine n'est pas définie

Formule brute :  $C_{24}H_{48}O_4Si$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.21, (1H, s,  $C(CH_3)=\underline{CH}OTBS$ ), 5.33 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $C(CH_3)=\underline{CH}CH_2$ ), 4.54 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\underline{CH}_2OAC$ ), 3.89 (1H, t,  $J = 6.5$  Hz,  $\underline{CH}OTBS$ ), 2.15 - 2.05 (1H, m,  $\underline{CH}HCH_2C(CH_3)=CH$ ), 2.04 (3H, s,  $\underline{CH}_3CO_2$ ), 1.95 - 1.85 (1H, m,  $\underline{CH}HCH_2C(CH_3)=CH$ ), 1.75 (3H, s,  $C(\underline{CH}_3)=CH$ ), 1.65 - 1.45 (5H, m,  $C(\underline{CH}_3)=CHOTBS$ ,  $\underline{CH}_2C(CH_3)=CH$ ), 0.95 - 0.85 (18H, m, 2 X  $SiC(\underline{CH}_3)_3$ ), 0.15 - 0.05 (12H, m, 2 X  $Si(\underline{CH}_3)_2$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 170.94, 143.19, 136.14, 119.37, 118.60, 109.48, 74.81, 73.90, 62.70, 60.95, 35.20, 28.60, 28.09, 25.76, 25.63, 23.50, 20.97, 18.16, 7.97, -4.65, -4.78, -5.05, -5.30, -5.48.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 2931, 2857, 1729, 1669, 1463, 1380, 1257, 1178, 1056.

SM (m/e) : 457 ( $\text{MH}^+$ ).

Masse exacte théorique : 457.3169 ( $\text{MH}^+$ ).

Masse exacte expérimentale : 457.3159  $\pm$  0.0014 ( $\text{MH}^+$ ).

**(2Z,6E)-1-Acétoxy-3,7-diméthyl-octa-2,6-diène-8-al (92)**

À une solution de l'éther d'énol **91** (830 mg, 1.8 mmol) dans le tétrahydrofurane (25 mL) à la température ambiante est ajoutée une solution d'acide chlorhydrique (1.0 N, 15 mL). Le mélange réactionnel est agité durant 1 h, traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (25 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (50 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 7:3), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (375 mg, 100 %).

Formule brute :  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 9.39 (1H, s,  $\text{CHO}$ ), 6.45 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHO}$ ), 5.43, (1H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2$ ), 4.56 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OAC}$ ), 2.47 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ), 2.31 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ), 2.04 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ), 1.79 (3H, s,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHO}$ ), 1.75 (3H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 194.99, 170.86, 153.00, 140.77, 139.74, 120.51, 60.61, 30.39, 27.22, 23.14, 20.94, 9.12.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) : 3014, 2976, 1732, 1682, 1644, 1445, 1380, 1240.

SM (m/e) : 228 ( $\text{MNH}_4^+$ ).

211 ( $\text{MH}^+$ ).

Masse exacte théorique : 211.1334 ( $\text{MH}^+$ ).

Masse exacte expérimentale : 211.1331  $\pm$  0.0006 ( $\text{MH}^+$ ).

**(-)-(2Z,8E)-(6R,7S)-1-Acétoxy-9-iodo-3,7-diméthylnona-2,8-diène-6-ol (95B) et (+)-(2Z,8E)-(6R,7R)-1-Acétoxy-9-iodo-3,7-diméthylnona-2,8-diène-6-ol (95A)**

Au chlorure de chrome (II) (15.05 g, 122.5 mmol) est ajouté le tétrahydrofurane (30 mL) à 0°C. À cette pâte sont ajoutés par canule l'iodoforme (14.46 g, 36.75 mmol) et l'aldéhyde **90** (4.19 g, 12.25 mmol) en solution dans le dioxane (180 mL). Le mélange réactionnel est chauffé à 60°C durant 20 min et traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (200 mL). La solution est filtrée sur un papier filtre de porosité moyenne afin d'éliminer les sels. Le filtrat est extrait trois fois avec un mélange de solvants éther - acétate d'éthyle (1:1), (500 mL). Les phases organiques sont réunies, filtrées sur une couche de silice (10 cm) et le filtrat est concentré par évaporation du solvant. La température du bain d'eau de l'évaporateur ne doit pas dépasser 25°C afin d'éviter la décomposition du produit. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 95:5), par chromatographie-éclair, pour donner une huile jaune pâle (4.00 g, 70 %). Le produit n'est pas caractérisé et il est utilisé immédiatement pour la réaction suivante.

Formule brute :  $C_{19}H_{35}O_3SiI$ .

À une solution de l'iodure **94** (4.0 g, 8.58 mmol) dans le tétrahydrofurane (50 mL) à la température ambiante est ajoutée une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1.0 M dans le tétrahydrofurane, 18.9 mL, 18.9 mmol). Le mélange réactionnel est agité à la température ambiante durant 2 h, traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrait trois fois avec de l'éther (100 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 95:5), par chromatographie-éclair, pour donner 2 produits sous forme d'huiles incolores. Le produit moins polaire est le diastéréoisomère **95B** (450 mg, 15.0 %). Le produit le plus polaire **95A** (2.50 g, 83 %) est le produit désiré.

**95B** DiastéréoisomèreFormule brute :  $C_{13}H_{21}O_3I$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.51 (1H, dd,  $J = 14.5$  Hz et  $J = 8.5$  Hz,  $\underline{CH=CHI}$ ), 6.09 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz,  $\underline{CH=CHI}$ ), 5.37 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $C(CH_3)=\underline{CH}$ ), 4.65 - 4.50 (2H, m,  $\underline{CH_2OAC}$ ), 3.40 - 3.35 (1H, m,  $\underline{CHOH}$ ), 2.35 - 2.10 (3H, m,  $\underline{CH(CH_3)CH=CHI}$ ,  $\underline{CH_2C(CH_3)=CH}$ ), 2.05 (3H, s,  $\underline{CH_3CO_2}$ ), 1.75 (3H, s,  $C(\underline{CH_3})=CH$ ), 1.60 - 1.40 (2H, m,  $\underline{CH_2CH_2C(CH_3)=CH}$ ), 1.05 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\underline{CH(CH_3)CH=CH}$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 171.14, 147.81, 142.21, 119.72, 75.90, 73.37, 61.02, 46.78, 32.42, 28.03, 23.23, 21.10, 15.99.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 3599, 3528, 3024, 2970, 2875, 1730, 1452, 1380, 1240, 1022.

SM (m/e) : 370 ( $MNH_4^+$ ).

Masse exacte théorique : 370.0879 ( $MNH_4^+$ ).

Masse exacte expérimentale :  $370.0874 \pm 0.0011$  ( $MNH_4^+$ ).

$[\alpha]_D -20.0^\circ$  (c 2.0, dichlorométhane).

**95A** le produit désiréFormule brute :  $C_{13}H_{21}O_3I$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.49 (1H, dd,  $J = 14.5$  Hz et  $J = 8.5$  Hz,  $\underline{CH=CHI}$ ), 6.09 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz,  $\underline{CH=CHI}$ ), 5.37 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $C(CH_3)=\underline{CH}$ ), 4.70 - 4.50 (2H, m,  $\underline{CH_2OAC}$ ), 3.45 - 3.30 (1H, m,  $\underline{CHOH}$ ), 2.35 - 2.05 (3H, m,  $\underline{CH(CH_3)CH=CH}$ ,  $\underline{CH_2C(CH_3)=CH}$ ), 2.05 (3H, s,  $\underline{CH_3CO_2}$ ), 1.74 (3H, s,  $C(\underline{CH_3})=CH$ ), 1.65 - 1.35 (2H, m,  $\underline{CH_2CH_2C(CH_3)=CH}$ ), 1.03 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\underline{CH(CH_3)CH=CH}$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 171.14, 148.56, 142.15, 119.70, 75.51, 73.18, 60.96, 46.66, 31.97, 28.09, 23.17, 21.04, 14.31.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 3526, 3018, 2971, 2876, 1731, 1452, 1380, 1240, 1021, 953.

SM (m/e) : 370 ( $MNH_4^+$ ).

Masse exacte théorique : 370.0879 ( $MNH_4^+$ ).

Masse exacte expérimentale :  $370.0874 \pm 0.0011$  ( $MNH_4^+$ ).

$[\alpha]_D +22.75^\circ$  (c 2.0, dichlorométhane).

**(+)-(2Z,8E)-(6R,7R)1-Acétoxy-9-iodo-6-(méthoxyméthoxy)-3,7-diméthylnona-2,8-diène  
(96)**

À une solution d'alcool **95A** (4.24 g, 12.03 mmol) dans le dichlorométhane (30 mL), à 0°C sont ajoutés la diisopropyléthylamine (DIPEA, 6.30 mL, 36.09 mmol) suivie du chlorométhyl méthyl éther (3.65 mL, 48.13 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 4 h à la température ambiante, traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (100 mL) et extrait trois fois avec du dichlorométhane (100 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 4:1), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (4.58 g, 96 %).

Formule brute :  $C_{15}H_{25}O_4I$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.56 (1H, dd,  $J = 14.5$  Hz et  $J = 7.5$  Hz,  $CH=CHI$ ), 6.07 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz,  $CH=CHI$ ), 5.36 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 4.65 (2H, s,  $OCH_2OCH_3$ ), 4.55 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz,  $CH_2OAC$ ), 3.39 (4H, m,  $OCH_2OCH_3$ ,  $CHOMOM$ ), 2.51 (1H, m,  $CH(CH_3)CH=CH$ ), 2.25 - 2.05 (2H, m,  $CH_2C(CH_3)=CH$ ), 2.05 (3H, s,  $CH_3CO_2$ ), 1.75 (3H, s,  $C(CH_3)=CH$ ), 1.60 - 1.45 (2H, m,  $CH_2CH_2C(CH_3)=CH$ ), 1.02 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $CH(CH_3)CH=CH$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 170.81, 148.04, 142.35, 119.24, 96.21, 80.75, 75.31, 60.75, 55.76, 43.55, 29.62, 27.89, 23.36, 20.97, 14.56.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 2938, 2886, 1737, 1449, 1376, 1235, 1149, 1099, 1033.

SM (m/e) : 365 ( $M^+ - OCH_3$ ).

Masse exacte théorique : 365.0614 ( $M^+ - OCH_3$ ).

Masse exacte expérimentale : 365.0610  $\pm$  0.0011 ( $M^+ - OCH_3$ ).

$[\alpha]_D +34.55^\circ$  (c 2.0, dichlorométhane).

**(+)-(2Z,8E)-(6R,7R)-9-iodo-6-(méthoxyméthoxy)-3,7-diméthylnona-2,8-diène-1-ol (70)**

À une solution d'ester **96** (4.53 g, 11.44 mmol) dans le dichlorométhane à  $-78^{\circ}\text{C}$  est ajouté, goutte-à-goutte, l'hydrure de diisobutylaluminium (1.0 M dans le dichlorométhane, 17.2 mL, 17.2 mmol) sur une période de 15 min. Le mélange réactionnel est agité durant 1 h à  $-78^{\circ}\text{C}$  et traité avec une solution aqueuse de sel de Rochelle (tartrate de potassium et de sodium 1.0 M, 200 mL). Le mélange réactionnel est agité durant 1 h à la température ambiante et extrait trois fois avec du dichlorométhane (100 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 3:2), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (3.92 g, 97 %).

Formule brute :  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{I}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.54 (1H, dd,  $J = 14.5$  Hz et  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHI}$ ), 6.07 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHI}$ ), 5.44 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ), 4.65 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 4.10 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{OAC}$ ), 3.40 - 3.35 (4H, m,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{CHOMOM}$ ), 2.55 - 2.45 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}$ ), 2.13 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ), 1.73 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ), 1.65 - 1.45 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ), 1.02 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 147.91, 138.98, 124.62, 96.02, 80.62, 75.30, 58.50, 55.71, 43.55, 29.45, 27.50, 23.17, 14.57.

IR (film,  $\nu\text{ cm}^{-1}$ ) : 3410, 2934, 2883, 1449, 1377, 1147, 1100, 1033.

SM (m/e) : 337 ( $\text{M}^+ - \text{OH}$ ).

Masse exacte théorique : 337.0664 ( $\text{M}^+ - \text{OH}$ ).

Masse exacte expérimentale :  $337.0656 \pm 0.0010$  ( $\text{M}^+ - \text{OH}$ ).

$[\alpha]_{\text{D}} +41.35^{\circ}$  (c 2.0, dichlorométhane).

## SYNTHÈSE DU STANNANE

### (Z)- $\beta$ -Iodoéthyl acrylate (**98**)

À une solution d'iodure de sodium (44.96 g, 0.3 mol) dans l'acide acétique glacial (200 mL) à la température ambiante est ajouté le propiolate d'éthyle (**97**) (20.2 mL, 0.2 mol). Le mélange réactionnel est agité durant 12 h à 70 °C, traité avec de l'eau (200 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (200 mL). Les phases organiques sont réunies, traitées avec une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium (1.0 M, 1000 mL). À cette solution est ajouté l'hydroxyde de potassium solide jusqu'à pH 7. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié par distillation sous pression réduite (500 microns, 51 °C) pour donner une huile jaune (40 g, 88 %).

Formule brute :  $C_5H_7O_2I$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 7.43 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz,  $ICH=CH$ ), 6.88 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz,  $ICH=CH$ ), 4.25 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 1.32 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $CO_2CH_2CH_3$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 164.27, 129.68, 94.60, 60.57, 60.42, 13.99.

### (Z)-1-Iodoprop-1-ène-3-ol (**99**)

À une solution d'ester **98** (20.0 g, 88.5 mmol) dans le dichlorométhane (200 mL) à -78 °C, est ajouté, goutte-à-goutte, l'hydruure de diisobutylaluminium (1.0 M, dans le dichlorométhane, 177 mL, 177 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 2 h à -78 °C, traité avec du sulfate de sodium décahydraté (25 g) et agité 1 h supplémentaire à 0 °C. Le mélange est filtré et le solide est lavé avec de l'acétate d'éthyle (1000 mL). Le filtrat est concentré par évaporation du solvant et le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 4:1), par chromatographie-éclair, pour donner (15 g, 92 %).



Formule brute :  $C_3H_5OI$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.55 - 6.45 (1H, m,  $ICH=CH$ ), 6.35 (1H,  $J = 9$  Hz et  $J = 1.5$  Hz,  $ICH=CH$ ), 4.24 (2H, dd,  $J = 5.5$  Hz et  $J = 1.5$  Hz,  $CH_2OH$ ), 1.68 (1H, s,  $CH_2OH$ ).

**(Z)-1-Iodo-3-triisopropylsilyloxyprop-1-ène (100)**

À une solution de l'alcool **99** (15 g, 81.5 mmol) dans le tétrahydrofurane (100 mL) à  $0^\circ C$  sont ajoutés la 2,6-lutidine (12 mL, 106 mmol) et le trifluorométhanesulfonate de triisopropylsilyle (32 mL, 97.8 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 1 h à  $0^\circ C$ , traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (100 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (100 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut obtenu est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane 100 %), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (24.9 g, 90 %).

Formule brute :  $C_{12}H_{25}OSiI$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.46 (1H, dt,  $J = 7.5$  Hz et  $J = 5.0$  Hz,  $ICH=CH$ ), 6.21 (1H, dt,  $J = 7.5$  Hz et  $J = 2.0$  Hz,  $ICH=CH$ ), 4.31 (2H, dd,  $J = 5.0$  Hz et  $J = 2.0$  Hz,  $CH_2OTIPS$ ), 1.08 (21H, m, 3 X  $CH(CH_3)_2$  TIPS).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 141.63, 79.47, 67.17, 17.93, 11.91.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 2942, 2865, 1463, 1368, 1278, 1105, 1010.

SM (m/e) : 297 ( $M^+ - C_3H_7$ )

Masse exacte théorique : 297.0172 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte expérimentale : 297.0180  $\pm$  0.0009 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

**(Z)-tri-n-Butyl(3-triisopropylsilyloxyprop-1-ène)-1-étain (69)**

À une solution d'iodure **100** (1.0 g, 2.94 mmol) dans le tétrahydrofurane (25 mL) à  $-78^\circ C$  est ajouté le n-butyllitium (1.6 M dans l'hexane, 2.0 mL, 3.23 mmol). Le mélange réactionnel est

agité durant 1 h à  $-78^{\circ}\text{C}$  et le chlorure de tributyl étain (1.75 mL, 6.47 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité durant 30 min à  $-78^{\circ}\text{C}$  et 1 h à la température ambiante. le mélange est traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (50 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (50 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane 100 %), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (1.11 g, 76 %).

Formule brute :  $\text{C}_{24}\text{H}_{52}\text{O}_{18}\text{SiSn}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.63 (1H, dt,  $J = 13.0$  Hz et  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 5.94 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz,  $\text{SnCH}=\text{CH}$ ), 4.18 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OTIPS}$ ), 1.60 - 1.45 (6H, m,  $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 1.36 - 1.25 (6H, m,  $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 1.08 (21H, m, 3 X  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  TIPS), 0.95 - 0.85 (15H, m,  $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 148.43, 128.76, 67.23, 29.19, 27.30, 18.00, 13.65, 12.08, 10.29.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) : 2927, 2865, 1462, 1373, 1253, 1097, 1013, 881, 808, 681.

SM (m/e) : 447 ( $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ ).

Masse exacte théorique : 447.2105 ( $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ ).

Masse exacte expérimentale :  $447.2099 \pm 0.0013$  ( $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ ).

## COUPLAGE AU PALLADIUM

### **(+)-(2Z,8E,10Z)-(6R,7R)-6-(méthoxyméthoxy)-3,7-diméthyl-12-triisopropylsilyloxydodéca-2,8,10-triénol (68)**

L'iodure **70** (2.62 g, 7.41 mmol) et le stannane **69** (4.84 g, 9.63 mmol) sont mis en solution dans le tétrahydrofurane (20 mL) et le N,N-diméthylformamide (78 mL). La solution est dégazée et le Bis(acétonitrile)dichloropalladium (II) (96 mg, 0.370 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité durant 2 h à la température ambiante, traité avec une solution

aqueuse d'hydroxyde d'ammonium (10 %, 100 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (100 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 7:3), par chromatographie-éclair, pour donner une huile jaune (278 g, 85 %).

Formule brute :  $C_{25}H_{48}O_4Si$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.31 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 11.0$  Hz,  $CH=CHCH=CHCH_2$ ), 5.99 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $CH=CHCH=CHCH_2$ ), 5.66 (1H, dd,  $J = 15.5$  Hz et  $J = 7.5$  Hz,  $CH=CHCH=CHCH_2$ ), 5.50 - 5.40 (2H, m,  $C(CH_3)=CH$ ,  $CH=CHCH=CHCH_2$ ), 4.66 (2H, s,  $OCH_2OCH_3$ ), 4.42 (2H, d,  $J = 6.5$  Hz,  $CH_2OTIPS$ ), 4.45 - 4.05 (2H, m,  $CH_2OH$ ), 3.40 - 3.35 (4H, m,  $C(CH_3)=CH$ ,  $CHOMOM$ ), 2.55 - 2.45 (1H, m,  $CH(CH_3)CH=CH$ ), 2.20 - 2.10 (2H, m,  $CH_2C(CH_3)=CH$ ), 1.72 (3H, s,  $C(CH_3)=CH$ ), 1.65 - 1.45 (3H, m,  $CH_2CH_2C(CH_3)=CH$ ,  $CH_2OH$ ), 1.08 (24H, m, 3 X  $CH(CH_3)_2$  TIPS,  $CH(CH_3)$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 139.39, 137.24, 129.35, 128.76, 125.32, 124.49, 96.08, 81.58, 59.83, 58.57, 55.69, 40.32, 29.83, 27.38, 23.24, 17.86, 15.93, 11.91.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 3417, 2841, 2866, 1657, 1461, 1378, 1250, 1146, 1097, 1035.

SM (m/e) : 422 ( $M^+ - H_2O$ ).

Masse exacte théorique : 422.3216 ( $M^+ - H_2O$ ).

Masse exacte expérimentale : 422.3213  $\pm$  0.0013 ( $M^+ - H_2O$ ).

$[\alpha]_D +19.2^\circ$  (c 2.0, dichlorométhane).

## SYNTHÈSE DE LA CHLOROCÉTONE

**(+)-(2Z,8E,10Z)-(6R,7R)-6-(méthoxyméthoxy)-3,7-diméthyl-12-triisopropylsilyloxydodéca-2,8,10-triéнал (101)**

À une solution de chlorure d'oxalyle (0.980 mL, 11.22 mmol) dans le dichlorométhane (75 mL) à  $-78^\circ C$  est ajouté le sulfoxyde de diméthyle (1.60 mL, 22.45 mmol) sur une période de

15 min. Le mélange réactionnel est agité 30 min et l'alcool **68** (3.80 g, 8.64 mmol) dissous dans le dichlorométhane (5 mL) est ajouté. Le mélange est agité durant 1 h à  $-78^{\circ}\text{C}$  et la triéthylamine (5.30 mL, 37.99 mmol) est ajoutée. Le mélange est agité durant 1h30 à la température ambiante, traité avec de l'eau (100 mL) et extrait trois fois avec du dichlorométhane (100 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 4:1), par chromatographie-éclair, pour donner une huile jaune (3.21 g, 85 %).

Formule brute :  $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 9.95 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz,  $\text{CHO}$ ), 6.31 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 11.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2$ ), 5.98 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2$ ), 5.85 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ), 5.66 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2$ ), 5.49 (1H, dt,  $J = 11.0$  Hz et  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2$ ), 4.67 (2H, dd,  $J = 7.0$  Hz et  $J = 4.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 4.41 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OTIPS}$ ), 3.43 (1H, m,  $\text{CHOMOM}$ ), 3.40 (3H, s,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 2.64 (2H, dd,  $J = 9.5$  Hz et  $J = 2.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ), 2.54 (1H, q,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}$ ), 1.96 (3H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ), 1.70 - 1.60 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ), 1.07 (24H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ , 3 X  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  TIPS).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 190.42, 164.05, 136.52, 129.75, 128.49, 128.20, 125.65, 96.38, 81.58, 59.86, 55.73, 40.25, 30.61, 28.41, 24.79, 17.86, 15.99, 11.85.

IR (film,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 2942, 2866, 1676, 1462, 1379, 1147, 1098, 1035.

SM (m/e) : 395 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ).

Masse exacte théorique : 395.2617 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ).

Masse exacte expérimentale : 395.2612  $\pm$  0.0012 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ).

$[\alpha]_{\text{D}} +11.6^{\circ}$  (c 2.0, dichlorométhane).

**(+)-(12S et R)-(6R,7R)-(2Z,4E,10Z)-13-Chloro-7-(méthoxyméthoxy)-6,10-diméthyl-1-triisopropylsilyloxytridéca-2,4,10-trién-12-ol (102)**

À une solution d'aldéhyde **101** (100 mg, 0.228 mmol) dans le tétrahydrofurane à  $-78^{\circ}\text{C}$  sont ajoutés le chloriodométhane (25  $\mu\text{L}$ , 0.342 mmol) et le n-butyllithium (1.6 M, 185  $\mu\text{L}$ , 0.296 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 1 h à  $-78^{\circ}\text{C}$ , traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (15 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (15 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (toluène - acétate d'éthyle, 9:1), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (94 mg, 85 %).

Formule brute :  $\text{C}_{26}\text{H}_{49}\text{O}_4\text{SiCl}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.35 - 6.20 (1H, m,  $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2\text{OTIPS}$ ), 5.98 (1H, dt,  $J = 11.0$  Hz et  $J = 4.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2\text{OTIPS}$ ), 5.70 - 5.60 (1H, m,  $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2\text{OTIPS}$ ), 5.52 - 5.43 (1H, dt,  $J = 11.0$  Hz et  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2\text{OTIPS}$ ), 5.18 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ), 4.66 (2H, d,  $J = 3.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 4.51 (1H, m,  $\text{CHOH}$ ), 4.52 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OTIPS}$ ), 3.50 - 3.46 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.43 - 3.36 (4H, m,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{CHOMOM}$ ), 2.53 - 2.46 (1H, m,  $\text{CHCHOMOM}$ ), 2.26 - 2.06 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ), 1.72 (3H, d,  $J = 3.5$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ), 1.60 - 1.44 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ), 1.15 - 1.01 (24H, m, 3 X  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  TIPS,  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 137.23, 135.04, 131.35, 129.66, 129.54, 128.82, 128.70, 125.46, 124.29, 123.72, 96.16, 81.72, 81.53, 68.27, 67.88, 63.54, 59.92, 55.85, 49.70, 49.57, 40.51, 40.38, 30.15, 29.77, 28.41, 27.78, 23.43, 23.30, 17.99, 16.23, 16.06, 11.98.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) : 3441, 2943, 2866, 1664, 1461, 1379, 1252, 1146, 1097, 1036.

SM (m/e) : 471 (M -  $\text{H}_2\text{O}$ ) $\text{H}^+$ .

Masse exacte théorique : 471.3061 (M -  $\text{H}_2\text{O}$ ) $\text{H}^+$ .

Masse exacte expérimentale :  $471.3055 \pm 0.0014$  (M -  $\text{H}_2\text{O}$ ) $\text{H}^+$ .

$[\alpha]_{\text{D}} +21.45^{\circ}$  (c 2.0, dichlorométhane).

**(+)-(12S et R)-(6R,7R)-(2Z,4E,10Z)-13-Chloro-7-(méthoxyméthoxy)-6,10-diméthyl-12-[(1-méthoxy)isopropoxy]-1-triisopropylsilyloxytridéca-2,4,10-triène (103)**

À une solution d'alcool **102** (65 mg, 0.133 mmol) dans le dichlorométhane (15 mL), à la température ambiante sont ajoutés le 2-méthoxypropène (64  $\mu$ L, 0.665 mmol) suivi du *p*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS, 3.5 mg, 13.3  $\mu$ mol). Le mélange réactionnel est agité durant 30 min à la température ambiante, traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (15 mL) et extrait trois fois avec du dichlorométhane (30 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 9:1), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (43 mg, 58 %).

Formule brute :  $C_{30}H_{57}O_5SiCl$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.29 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 11.0$  Hz,  $CH=CHCH=CHCH_2$ ), 5.98 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $CH=CHCH=CHCH_2$ ), 5.69 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 8.0$  Hz,  $CH=CHCH=CHCH_2$ ), 5.47 (1H, dt,  $J = 11.0$  Hz et  $J = 6.0$  Hz,  $CH=CHCH=CHCH_2$ ), 5.11 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 4.67 (2H, s,  $OCH_2OCH_3$ ), 4.60 - 4.50 (1H, m,  $CHOMOP$ ), 4.56 (2H, d,  $J = 6.5$  Hz,  $CH_2OTIPS$ ), 3.53 - 3.31 (6H, m,  $CHOMOM$ ,  $CH_2Cl$ ,  $OCH_2OCH_3$ ), 3.18 (3H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $CH_3O$  MOP), 2.54 - 2.47 (1H, m,  $CHCHOMOM$ ), 2.30 - 1.95 (2H, m,  $CH_2C(CH_3)=CH$ ), 1.71 (3H, s,  $C(CH_3)=CH$ ), 1.70 - 1.40 (2H, m,  $CH_2CH_2C(CH_3)=CH$ ), 1.37 (3H, s,  $CH_3$  MOP), 1.31 (3H, s,  $CH_3$  MOP), 1.15 - 1.00 (24H, m, 3 X  $CH(CH_3)_2$  TIPS,  $CH(CH_3)$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 138.99, 138.59, 137.39, 131.16, 129.60, 128.69, 125.33, 100.94, 96.15, 81.76, 67.91, 59.98, 55.78, 49.18, 47.76, 47.63, 40.18, 39.93, 29.51, 28.47, 25.45, 23.30, 18.00, 15.79, 11.98.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 2943, 2866, 1660, 1461, 1377, 1258, 1209, 1147, 1096, 1036.

SM (m/e) : 471 (M - MOPOH) $H^+$ .

Masse exacte théorique : 471.3061 (M - MOPOH)H<sup>+</sup>.

Masse exacte expérimentale : 471.3064 ± 0.0014 (M - MOPOH)H<sup>+</sup>.

[α]<sub>D</sub> +16.40° (c 2.0, dichlorométhane).

**(+)-(12S et R)-(6R,7R)-(2Z,4E,10Z)-13-Chloro-7-(méthoxyméthoxy)-6,10-diméthyl-12-[(1-méthoxy)isopropoxy]tridéca-2,4,10-triénol (104)**

À une solution d'alcool silylé **103** (40 mg, 0.0714 mmol), dans le tétrahydrofurane (5 mL) à 0°C est ajouté le fluorure de tétrabutylammonium (1.0 M, 214 µL, 0.214 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 30 min à la température ambiante, traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (25 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (25 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 7:3), par chromatographie-éclair, pour donner (23 mg, 80 %) d'une huile incolore.

Formule brute : C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>O<sub>5</sub>Cl.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, δ ppm) : 6.45 - 6.33 (1H, m, CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>), 6.02 (1H, t, J = 11.0 Hz, CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>), 5.62 (1H, dd, J = 15.0 Hz et J = 8.0 Hz, CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>), 5.48 (1H, dt, J = 11.0 Hz et J = 7.0 Hz, CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>), 5.18 (1H, d, J = 9.0 Hz, C(CH<sub>3</sub>)=CH), 4.78 - 4.65 (1H, m, CHOMOP), 4.60 - 4.52 (2H, m, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.16 - 4.11 (2H, m, CH<sub>2</sub>OH), 3.52 - 3.43 (1H, m, CHOMOM), 3.35 - 3.25 (5H, m, CH<sub>2</sub>Cl, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.09 (3H, d, J = 3.0 Hz, CH<sub>3</sub>O MOP), 2.50 - 2.00 (4H, m, CHCHOMOM, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)=CH, CH<sub>2</sub>OH), 1.60 (3H, s, C(CH<sub>3</sub>)=CH), 1.50 - 1.25 (8H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)=CH, 2 X CH<sub>3</sub> MOP), 1.03 (3H, dd, J = 7.0 Hz et J = 2.5 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, δ ppm) : 138.67, 138.41, 138.29, 136.48, 131.49, 131.17, 130.39, 129.48, 126.25, 125.55, 101.15, 96.37, 81.81, 81.68, 68.30, 58.83, 55.60, 54.05, 49.07, 48.16, 48.04, 40.85, 40.72, 40.59, 30.23, 29.98, 28.30, 28.17, 25.71, 25.45, 23.43, 20.97, 16.52, 16.33, 14.33.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) : 3449, 2938, 1662, 1455, 1377, 1208, 1147, 1033.

SM (m/e) : 332 (M - MOPOH) $\text{NH}_4^+$ .

Masse exacte théorique : 332.1992 (M - MOPOH) $\text{NH}_4^+$ .

Masse exacte expérimentale :  $332.1996 \pm 0.0010$  (M - MOPOH) $\text{NH}_4^+$ .

$[\alpha]_{\text{D}} +29.1^\circ$  (c 1.0, dichlorométhane).

**(+)-(13R et S)-(6R,7R)-(3Z,5E,11Z)-14-Chloro-8-(méthoxyméthoxy)-7,11-diméthyl-1,1-bis(méthoxycarbonyl)tétradéca-3,5,11-trién-13-ol (105)**

À une solution d'alcool **104** (40 mg, 0.099 mmol) dans le tétrahydrofurane (5 mL) à  $-20^\circ\text{C}$  sont ajoutés la triphénylphosphine (52 mg, 0.198 mmol), l'hexachloroacétone (17  $\mu\text{L}$ , 0.108 mmol) et la 2,4,6-collidine (65  $\mu\text{L}$ , 0.495 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 1 h à  $-20^\circ\text{C}$ , traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (25 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (25 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit est très instable et est utilisé immédiatement pour la réaction suivante.

Formule brute :  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Cl}_2$ .

À une suspension d'hydruure de sodium (NaH 60 %, 20 mg, 0.495 mmol), dans le tétrahydrofurane (3 mL) et le N,N-diméthylformamide (3 mL) à la température ambiante est ajouté le diméthylmalonate (79  $\mu\text{L}$ , 0.693 mmol). Lorsque le dégagement d'hydrogène est terminé, le chlorure (environ 0.099 mmol) est ajouté au mélange suivi de l'iodure de sodium (22 mg, 0.149 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 1 h à la température ambiante, traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrait trois fois avec de l'éther (30 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est dissous dans le tétrahydrofurane (10 mL) et l'acide chlorhydrique (0.1 N, 10 mL) est ajouté. Le mélange est agité à la température ambiante durant 10 min et extrait trois fois avec l'éther (30 mL). Les



phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 3:2), par chromatographie-éclair, pour donner une huile jaune (34 mg, 77 %), pour les trois dernières étapes.

Formule brute :  $C_{22}H_{35}O_7Cl$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.34 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 11.0$  Hz,  $CH=CHCH=CHCH_2$ ), 6.04 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $CH=CHCH=CHCH_2$ ), 5.67 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 8.0$  Hz,  $CH=CHCH=CHCH_2$ ), 5.28 - 5.16 (2H, m,  $CH=CHCH=CHCH_2$ ,  $C(CH_3)=CH$ ), 4.66 (2H, d,  $J = 3.0$  Hz,  $OCH_2OCH_3$ ), 4.57 - 4.49 (1H, m,  $CHOH$ ), 3.76 (1H, m,  $CH(CO_2CH_3)_2$ ), 3.72 (6H, s, 2 X  $CO_2CH_3$ ), 3.53 - 3.36 (6H, m,  $CHOMOM$ ,  $CH_2Cl$ ,  $OCH_2OCH_3$ ), 2.77 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $CH_2CH(CO_2CH_3)_2$ ), 2.55 - 2.45 (1H, m,  $CHCH(CH_3)$ ), 2.30 - 2.00 (2H, m,  $CH_2C(CH_3)=CH$ ), 1.72 (3H, d,  $J = 4.0$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 1.70 - 1.45 (2H, m,  $CH_2CH_2C(CH_3)=CH$ ), 1.24 (1H, s large,  $CHOH$ ), 1.04 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $CH(CH_3)$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 169.27, 167.37, 137.62, 137.43, 131.41, 125.07, 124.55, 124.29, 123.84, 96.16, 81.57, 68.27, 67.95, 55.85, 53.13, 52.54, 51.57, 50.99, 49.70, 40.36, 29.97, 29.64, 28.35, 27.96, 27.12, 23.42, 23.31, 16.19, 16.06.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 3438, 2955, 1738, 1438, 1280, 1233, 1153, 1033.

SM (m/e) : 464 ( $MNH_4^+$ ).

Masse exacte théorique : 464.2415 ( $MNH_4^+$ ).

Masse exacte expérimentale :  $464.2425 \pm 0.0014$ . ( $MNH_4^+$ ).

$[\alpha]_D +45.8^\circ$  (c 1.0, dichlorométhane).

**(-)(3Z,5E,11Z)-(6R,7R)-14-Chloro-8-(méthoxyméthoxy)-7,11-diméthyl-1,1-bis(méthoxycarbonyl)tétradéca-3,5,11-trién-13-one (67)**

À une solution de chlorohydrine **105** (20 mg, 0.0448 mmol), dans le dichlorométhane (5 mL) à la température ambiante est ajouté le périodinanane de Dess-Martin (57 mg, 0.136 mmol). Le mélange est agité durant 30 min à la température ambiante, traité avec une solution aqueuse

saturée de bicarbonate de sodium (20 mL) et (0.5 g) de thiosulfate de sodium. Le mélange est agité durant 30 min et extrait trois fois avec du dichlorométhane (25 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 9:1), par chromatographie-éclair, pour donner une huile incolore (17.9 mg, 90 %).

Formule brute :  $C_{22}H_{33}O_7Cl$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 6.34 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 11.0$  Hz,  $(CH=CHCH=CHCH_2)$ ), 6.22 (1H, s,  $C(CH_3)=CH$ ), 6.05 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $CH=CHCH=CHCH_2$ ), 5.72 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz et  $J = 8.0$  Hz,  $CH=CHCH=CHCH_2$ ), 5.24 (1H, dt,  $J = 11.0$  Hz et  $J = 8.0$  Hz,  $CH=CHCH=CHCH_2$ ), 4.69 (2H, s,  $OCH_2OCH_3$ ), 4.06 (2H, s,  $CH_2Cl$ ), 3.73 (6H, s, 2 X  $CO_2CH_3$ ), 3.51 - 3.39 (5H, m,  $OCH_2OCH_3$ ,  $CHOMOM$   $CH(CO_2CH_3)_2$ ), 2.80 - 2.51 (5H, m,  $CH_2CH$ ,  $CH_2C(CH_3)=CH$ ,  $CH(CH_3)$ ), 1.94 (3H, d,  $J = 1.0$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 1.66 - 1.53 (2H, m,  $CH_2CH_2C(CH_3)=CH$ ), 1.07 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $CH(CH_3)$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 190.75, 169.26, 164.21, 137.88, 131.55, 129.74, 124.88, 124.30, 119.78, 96.15, 81.79, 55.82, 52.54, 51.64, 49.23, 40.18, 39.86, 31.87, 30.55, 29.64, 29.45, 27.12, 25.82, 15.60.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ) : 2951, 1740, 1704, 1616, 1440, 1342, 1234, 1152, 1101, 1033.

SM (m/e) : 462 ( $MNH_4^+$ ).

Masse exacte théorique : 462.2258 ( $MNH_4^+$ ).

Masse exacte expérimentale : 462.2265 ( $MNH_4^+$ ).

$[\alpha]_D -6.17^\circ$  (c 0.47, dichlorométhane).

## MACROCYCLISATION

### **(-)-(4Z,10E,12Z)-(8R,9R)-1,1-bis(méthoxycarbonyl)-5,9-diméthyl-8-(méthoxyméthoxy)tétradéca-4,10,12-trién-3-one (66)**

À une suspension de carbonate de césium (2.9 g, 9.0 mmol) dans l'acétonitrile (700 mL) à 45°C est additionnée, sur une période de 5 h, à l'aide d'une pompe seringue, la chlorocétone **67** (280 mg, 0.63 mmol) dissous dans l'acétonitrile (5 mL). Après l'addition, le mélange réactionnel est agité 6 h supplémentaires. Le mélange est filtré sur une couche de silice (5 cm) et le filtrat est concentré par évaporation du solvant. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétone, 4:1), par chromatographie-éclair, pour donner des cristaux blancs (214 mg, 83 %), recristallisés dans le mélange de solvants hexane - éther (9:1).

Formule brute : C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub>.

Point de fusion : 98 - 100°C.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 6.28 (1H, dd, J = 15.0 Hz et J = 11.0 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)CH=CH), 6.06 (1H, t, J = 11.0 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)CH=CHCH=CH), 5.90 (1H, s, C(CH<sub>3</sub>)=CH), 5.24 (1H, dd, J = 15.0 Hz et J = 10.5 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)CH=CH), 5.10 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)CH=CHCH=CH), 4.69 et 4.57 (2H, AB, J<sub>AB</sub> = 7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.69 (6H, s, 2 X CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.60 (1H, t, J = 14.0 Hz, CH=CHCHH), 3.37 (3H, s, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.30 (1H, m, CHOMOM), 3.22 et 2.87 (2H, AB, J<sub>AB</sub> = 19.5 Hz, CH<sub>2</sub>C=O), 3.13 (1H, dt, J = 13.0 Hz et J = 2.5 Hz, CHHC(CH<sub>3</sub>)=CH), 2.75 (1H, dd, J = 14.0 Hz et J = 5.0 Hz, CH=CHCHH), 2.40 - 2.30 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)), 2.05 - 1.95 (1H, m, CHHCHOMOM), 1.90 - 1.75 (1H, m, CHHC(CH<sub>3</sub>)=CH), 1.75 (3H, s, C(CH<sub>3</sub>)=CH), 1.09 (1H, t, J = 13.5 Hz, CHHCHOMOM), 1.03 (3H, d, J = 6.5 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 199.60, 170.81, 170.69, 155.03, 136.27, 133.04, 126.37, 125.26, 124.29, 96.02, 80.56, 55.65, 54.55, 52.84, 44.26, 41.48, 30.80, 30.48, 24.40, 23.36, 18.25.

IR (film, ν cm<sup>-1</sup>) : 2953, 2881, 1736, 1688, 1627, 1437, 1378, 1286, 1210, 1145, 1035.

SM (m/e) : 408 ( $M^+$ ).

Masse exacte théorique : 408.2148 ( $M^+$ ).

Masse exacte expérimentale : 408.2150  $\pm$  0.0012 ( $M^+$ ).

$[\alpha]_D$  -1.55° (c 2.0, dichlorométhane).

## DIELS-ALDER TRANSANNULAIRE

**(+)-(2,7-cis-2,1-syn-1,10-trans)-12 $\alpha$ -(méthoxyméthoxy)-1 $\alpha$ ,11 $\beta$ -diméthyl-5,5,12,12-tétrakis(méthoxycarbonyl)tricyclo[8.4.0.0<sup>2,7</sup>]déca-8-én-3-one (65)**

Le macrocycle **66** (15 mg, 36.8  $\mu$ mol) en solution dans le toluène (0.5 mL) est introduit dans un tube en quartz, qui a été préalablement lavé à l'ammoniac, à l'eau et à l'acétone. Par la suite, la solution est dégazée. Le tube est scellé sous vide et introduit dans un four préchauffé à 230°C durant 24 h. Ensuite, le tube est ouvert et la solution est concentrée par évaporation du solvant. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane - acétate d'éthyle, 4:1), par chromatographie-éclair, pour donner des cristaux blancs (14 mg, 93 %), recristallisés dans un mélange de solvants hexane - éther (9:1).

Formule brute : C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub>.

Point de fusion 118 - 120°C.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 5.73 (1H, dt, J = 10.5 Hz et J = 2.0 Hz, C<sub>7</sub>H), 5.42 (1H, dt, J = 10.5 Hz et J = 2.5 Hz, C<sub>6</sub>H), 4.76 et 4.62 (2H, AB, J<sub>AB</sub> = 7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.74 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.68 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.39 (3H, s, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.20 - 3.05 (2H, m, C<sub>3</sub>H, C<sub>8</sub>H), 2.90 et 2.61 (2H, AB, J<sub>AB</sub> = 15.0 Hz, C<sub>12</sub>HH), 2.55 - 2.35 (3H, m, C<sub>9</sub>H, C<sub>14</sub>H), 2.20 - 2.10 (1H, m, C<sub>5</sub>H), 2.09 (1H, d, J = 7.0 Hz, C<sub>14</sub>H), 2.05 - 1.95 (1H, m, C<sub>2</sub>H), 1.73 - 1.60 (1H, m, C<sub>2</sub>H), 1.55 - 1.40 (1H, m, C<sub>4</sub>H), 1.25 - 1.15 (1H, m, C<sub>1</sub>H), 1.04 (3H, d, J = 6.5 Hz, C<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 0.90 (3H, s, C<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 207.04, 171.27, 170.75, 129.47, 128.31, 95.80, 82.37, 55.66, 55.06, 53.14, 52.73, 46.53, 42.32, 35.98, 35.66, 34.41, 31.71, 29.65, 27.70, 18.90, 14.91.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) : 2950, 1739, 1444, 1253, 1209, 1150, 1106, 1039.

SM (m/e) : 408 ( $\text{M}^+$ ).

Masse exacte théorique : 408.2148 ( $\text{M}^+$ ).

Masse exacte expérimentale : 408.2154  $\pm$  0.0012 ( $\text{M}^+$ ).

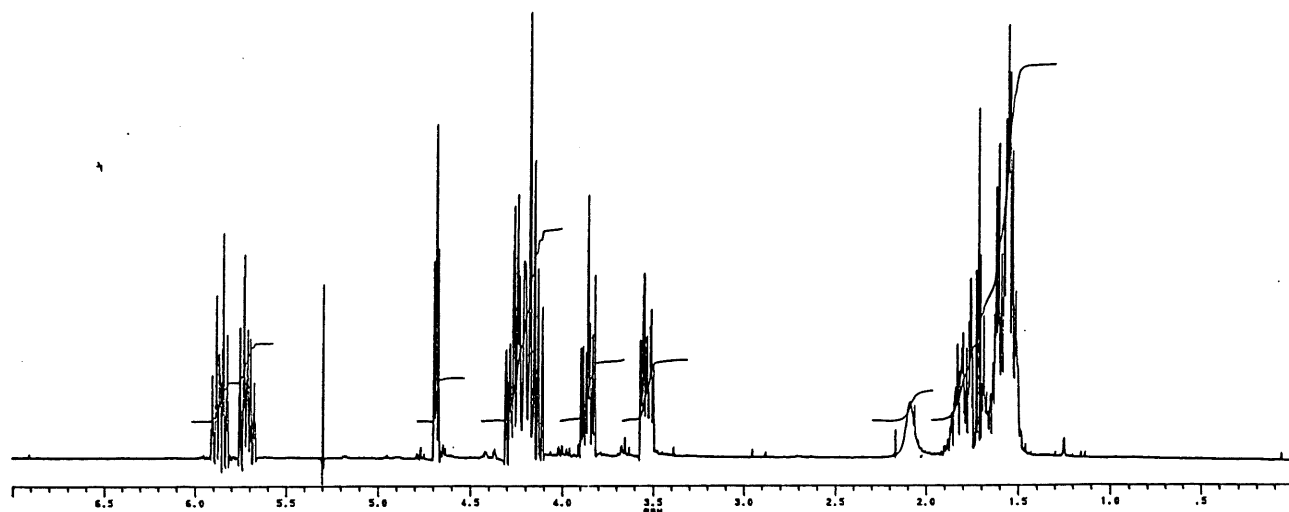
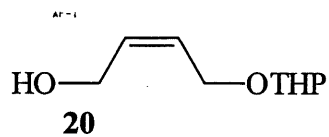
$[\alpha]_{\text{D}}$  +116.32° (c 2.0, dichlorométhane).

**ANNEXES**

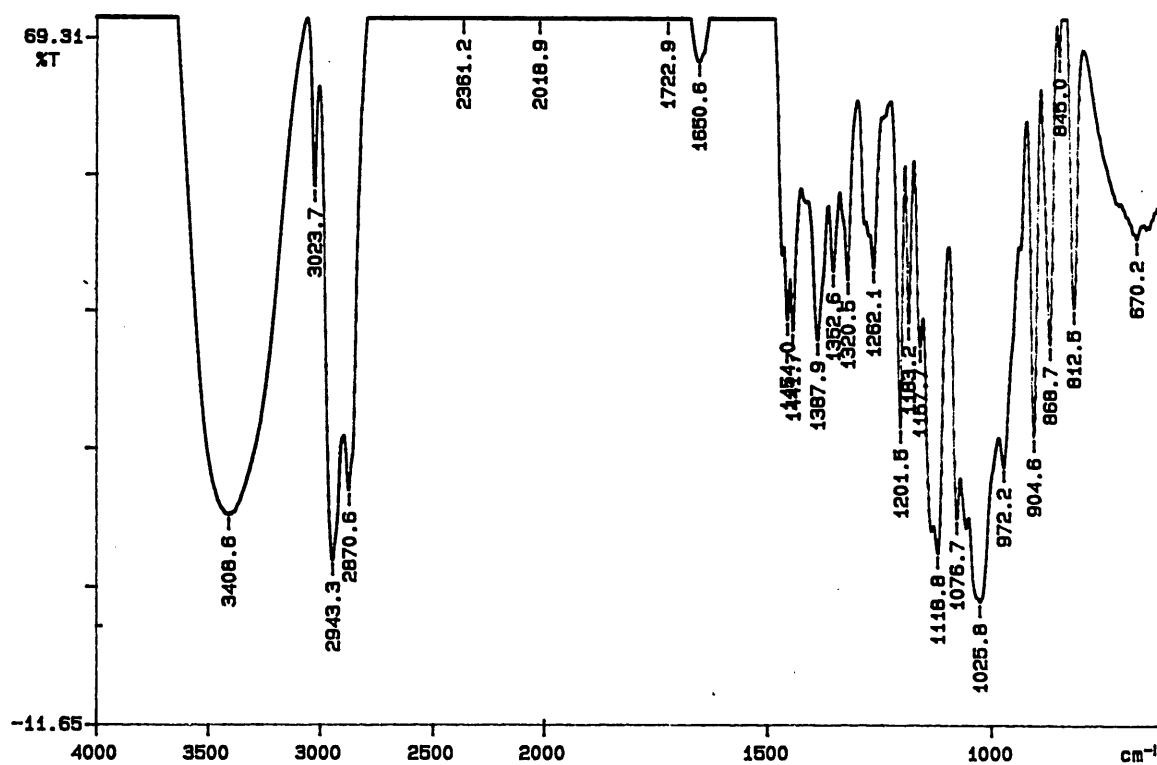
**SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE**

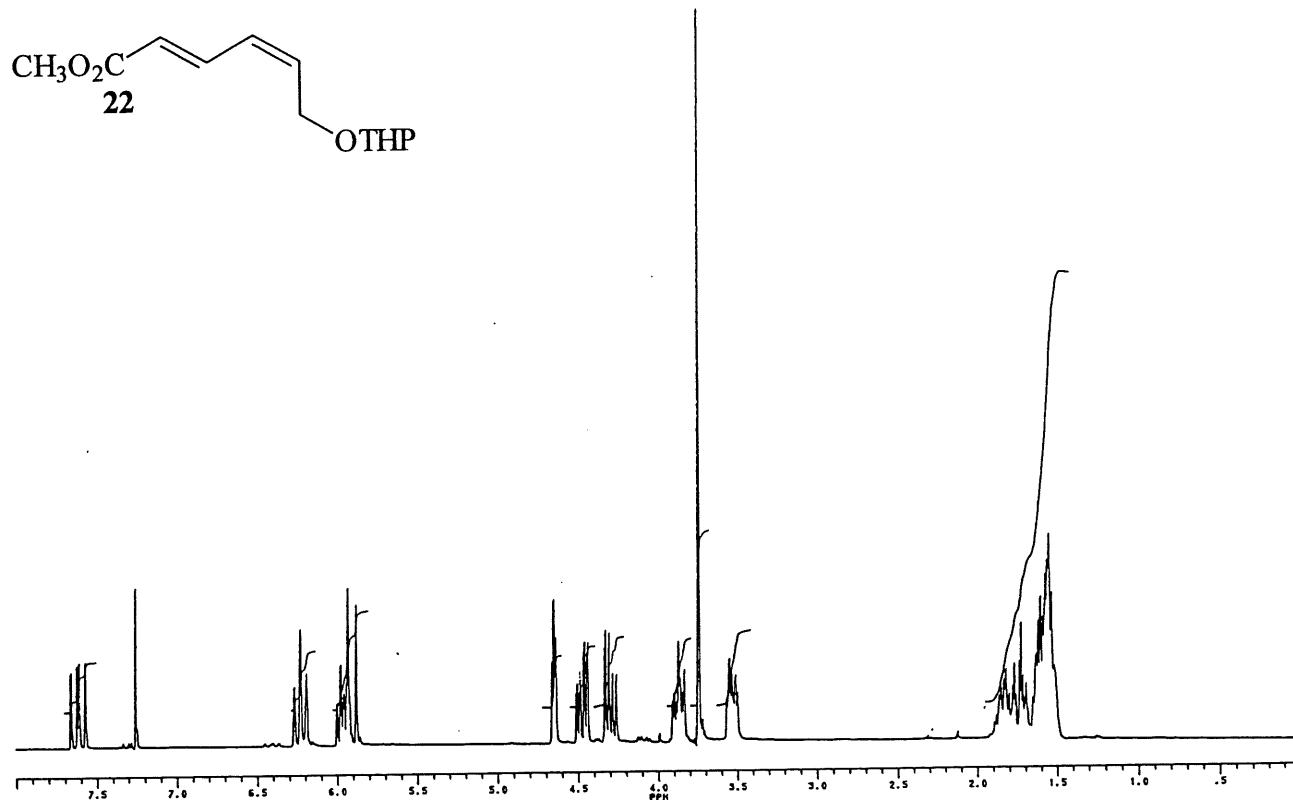
**ET**

**SPECTRES INFRAROUGES**

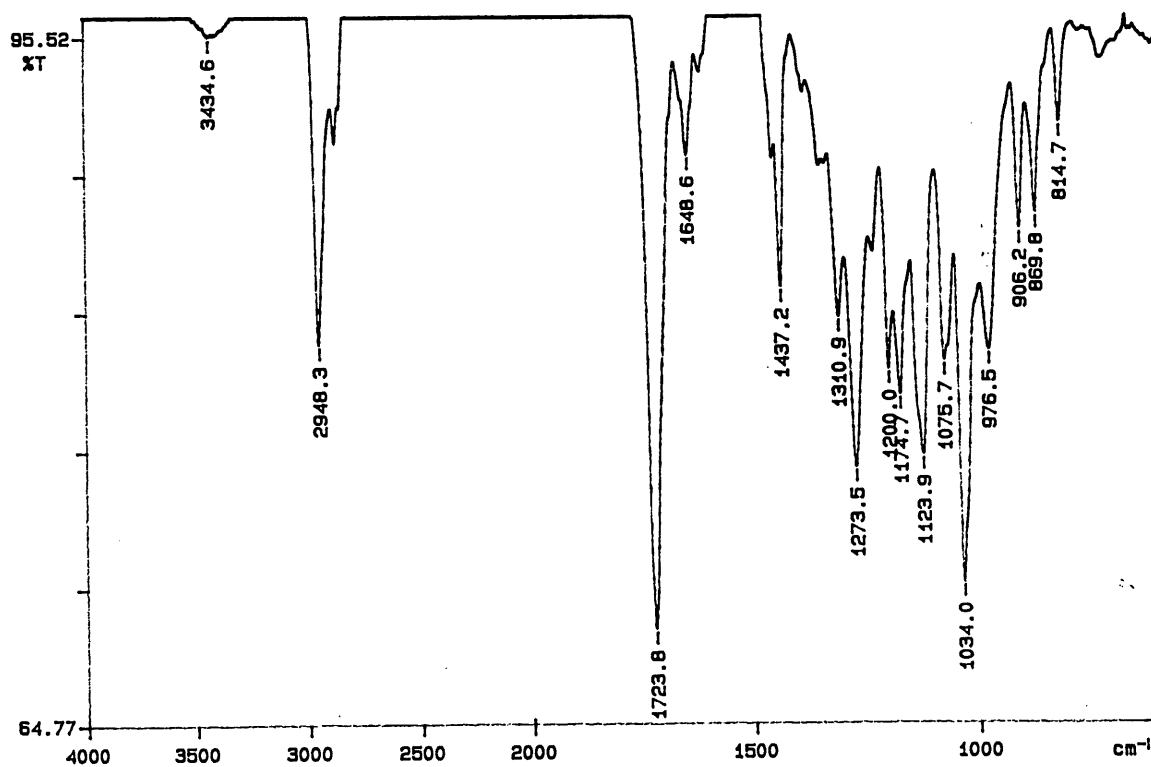


PERKIN ELMER

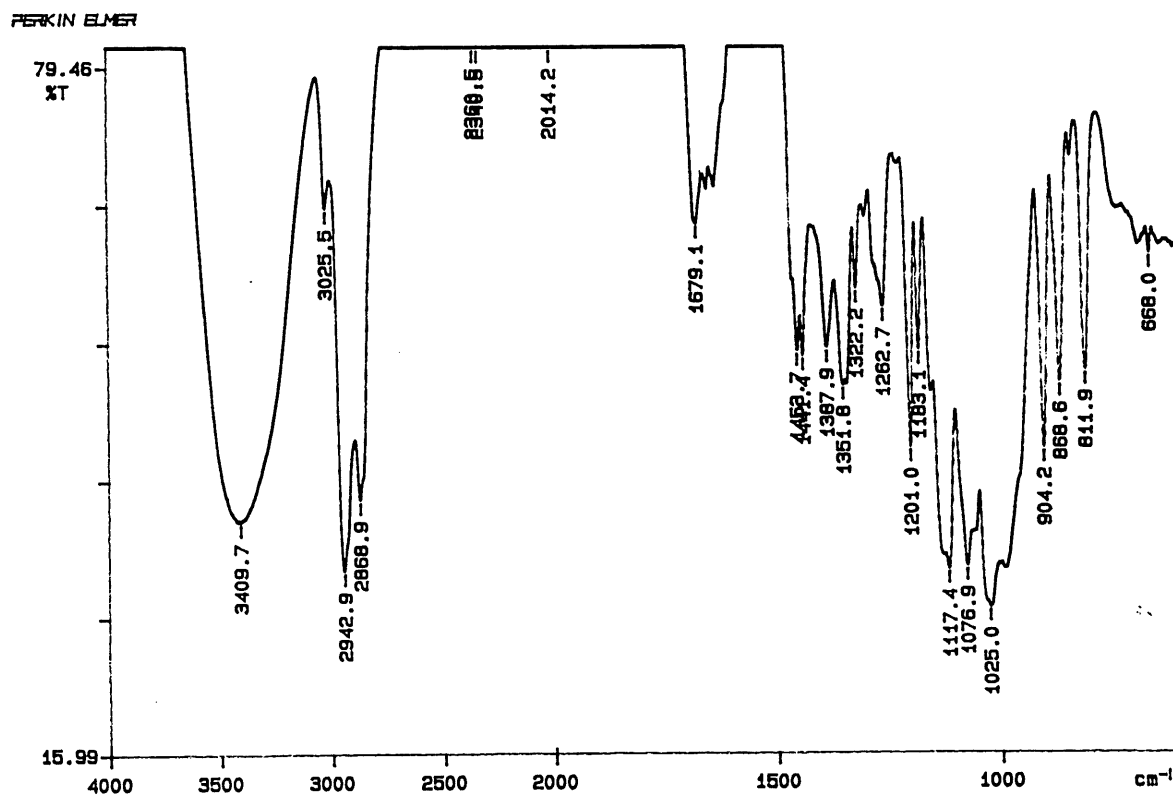
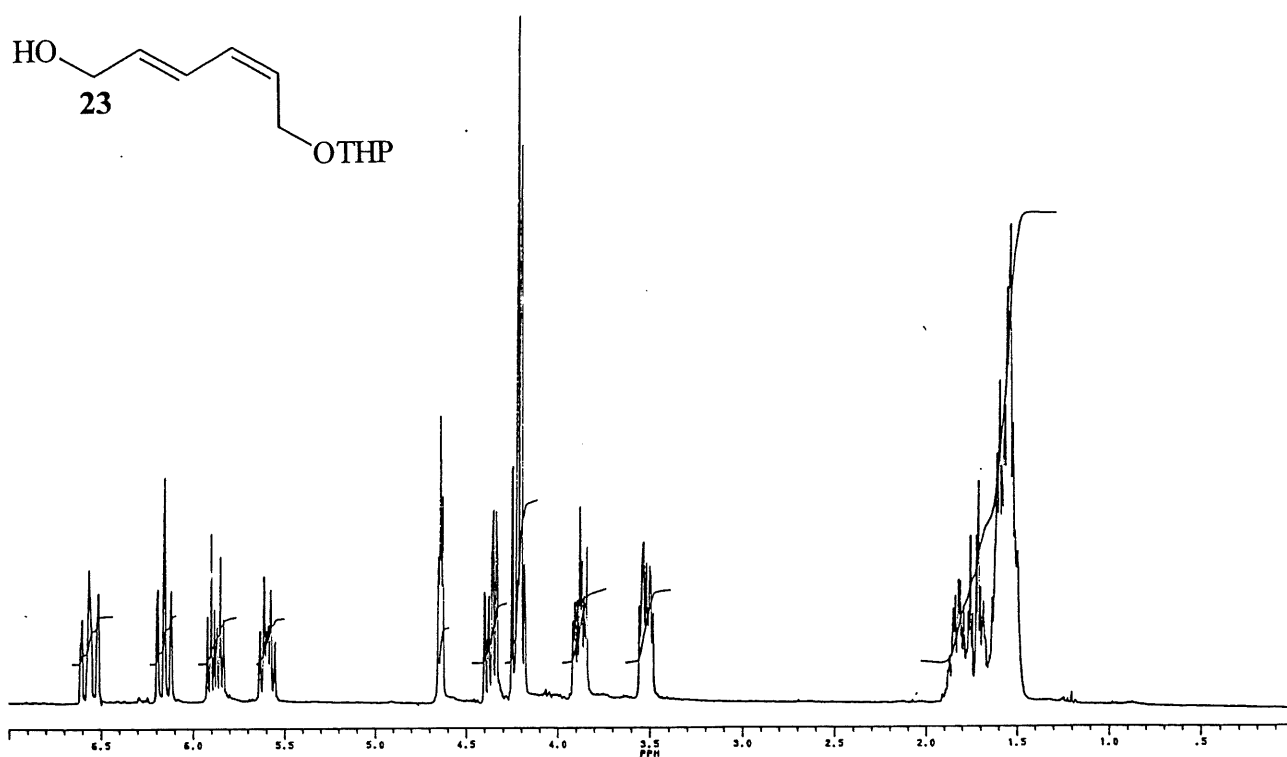


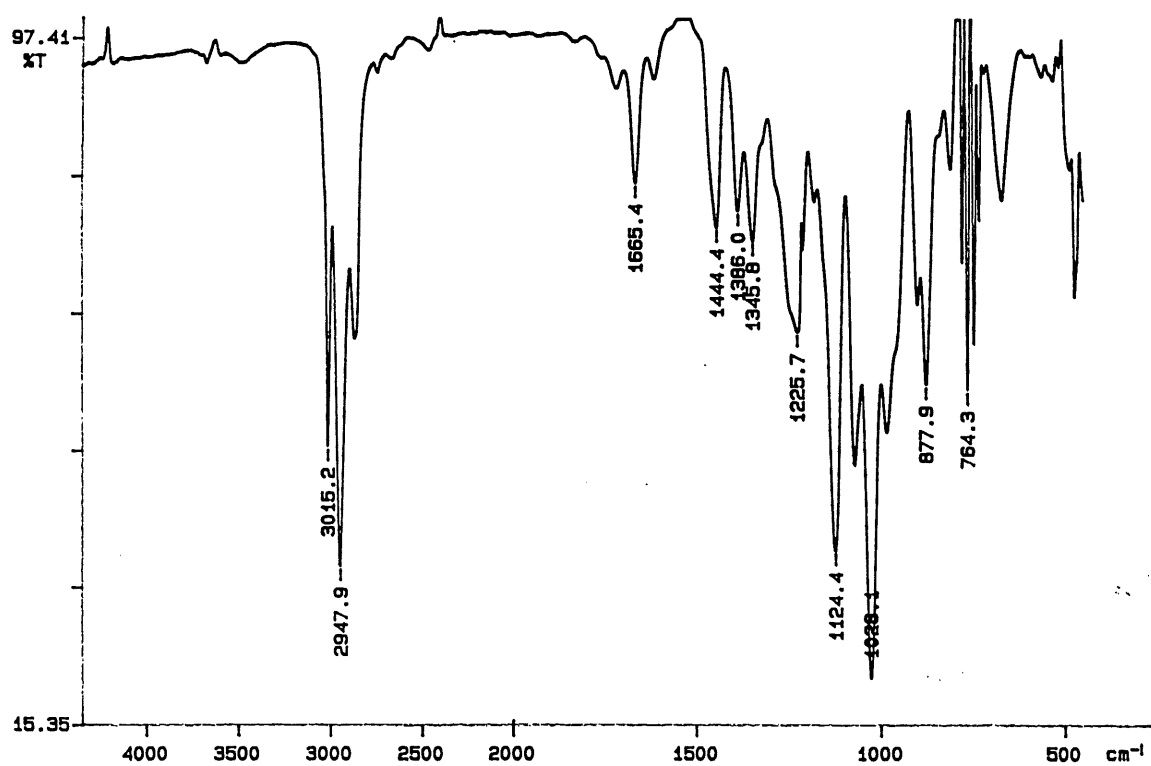
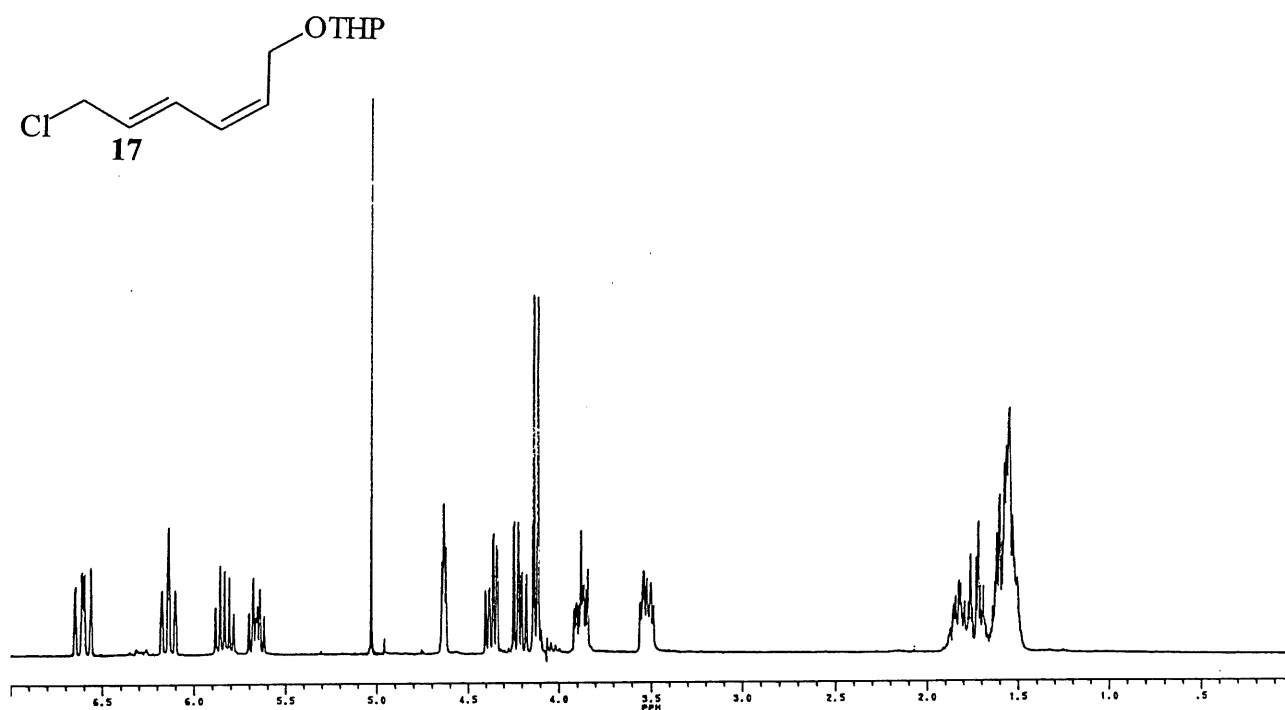


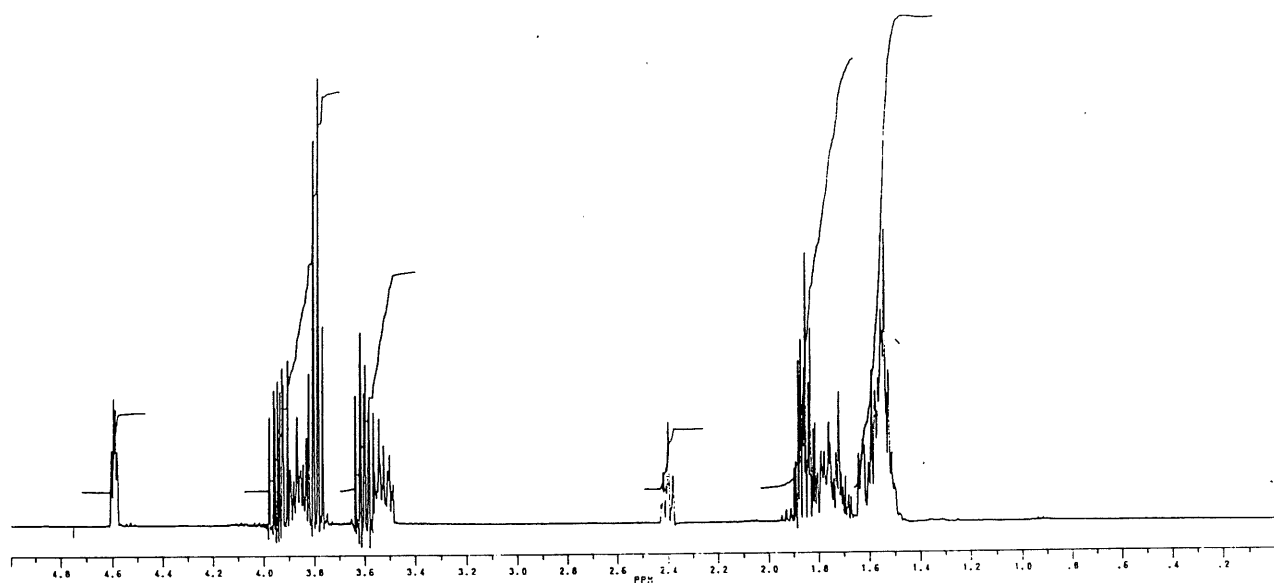
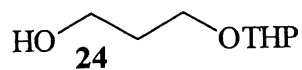
PERKIN ELMER



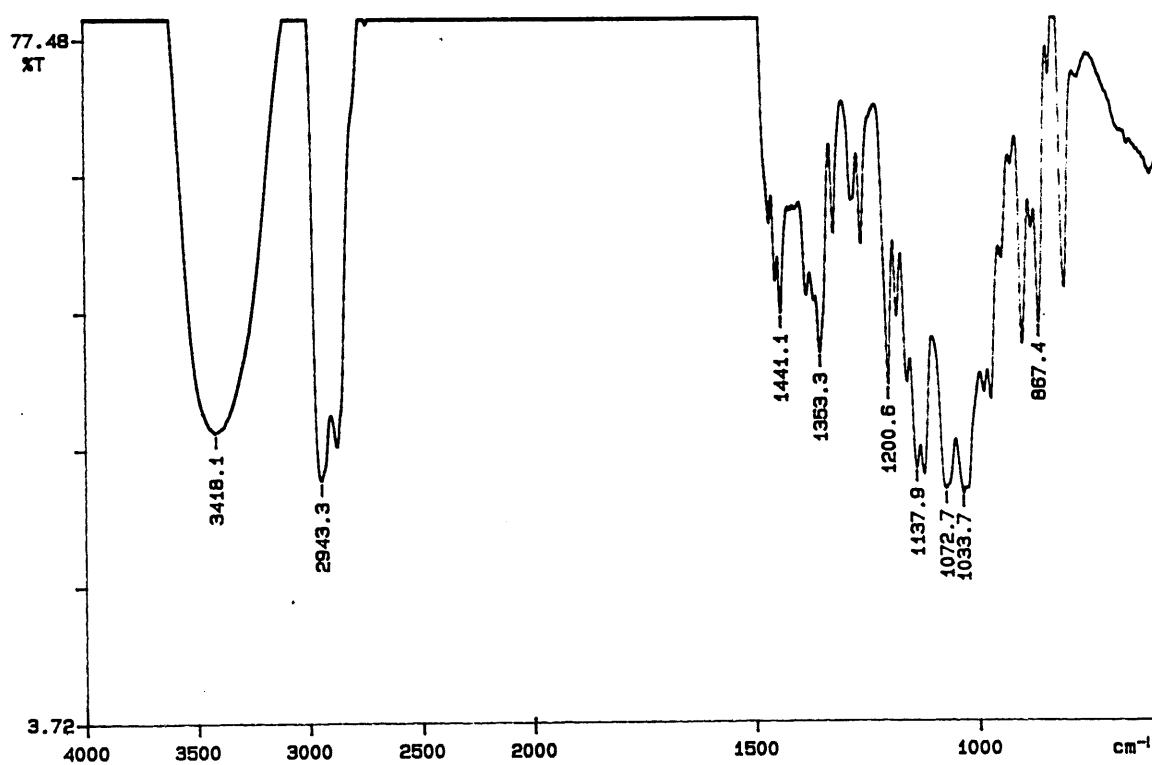


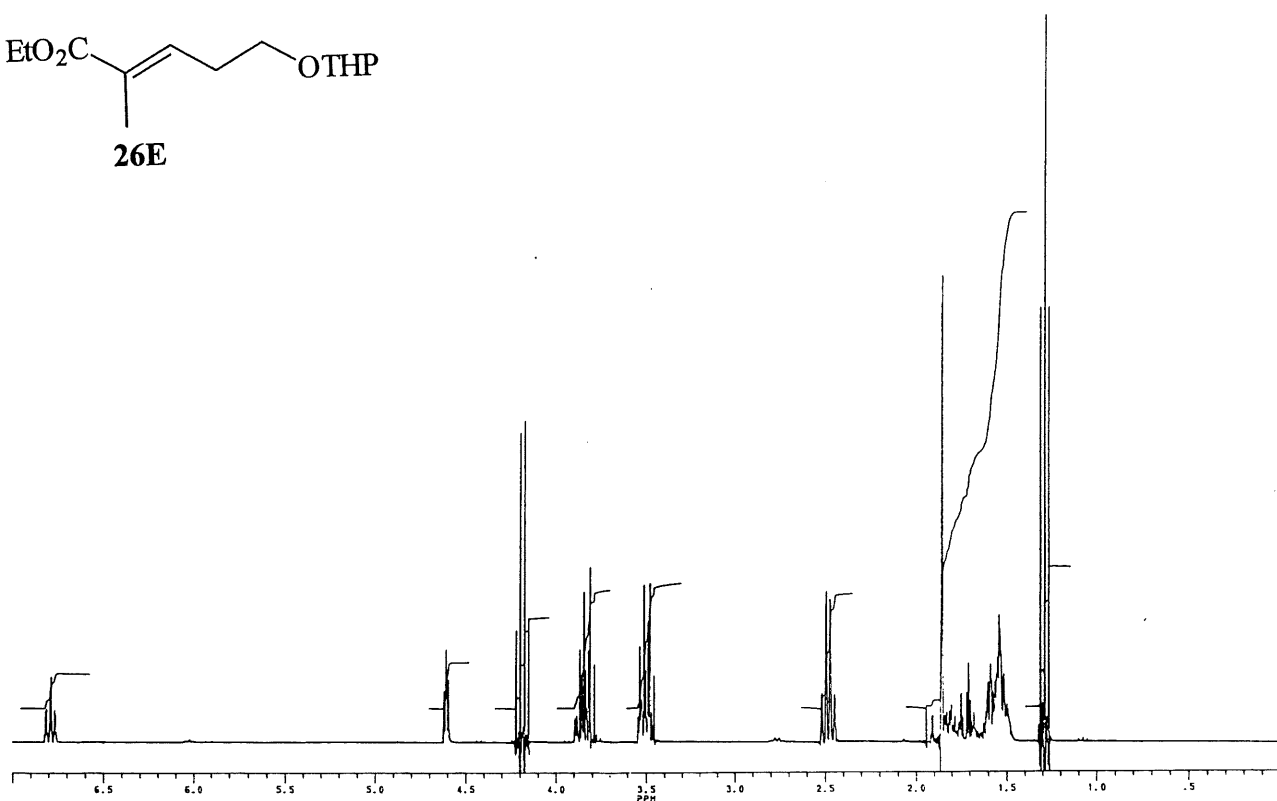
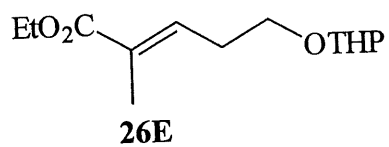




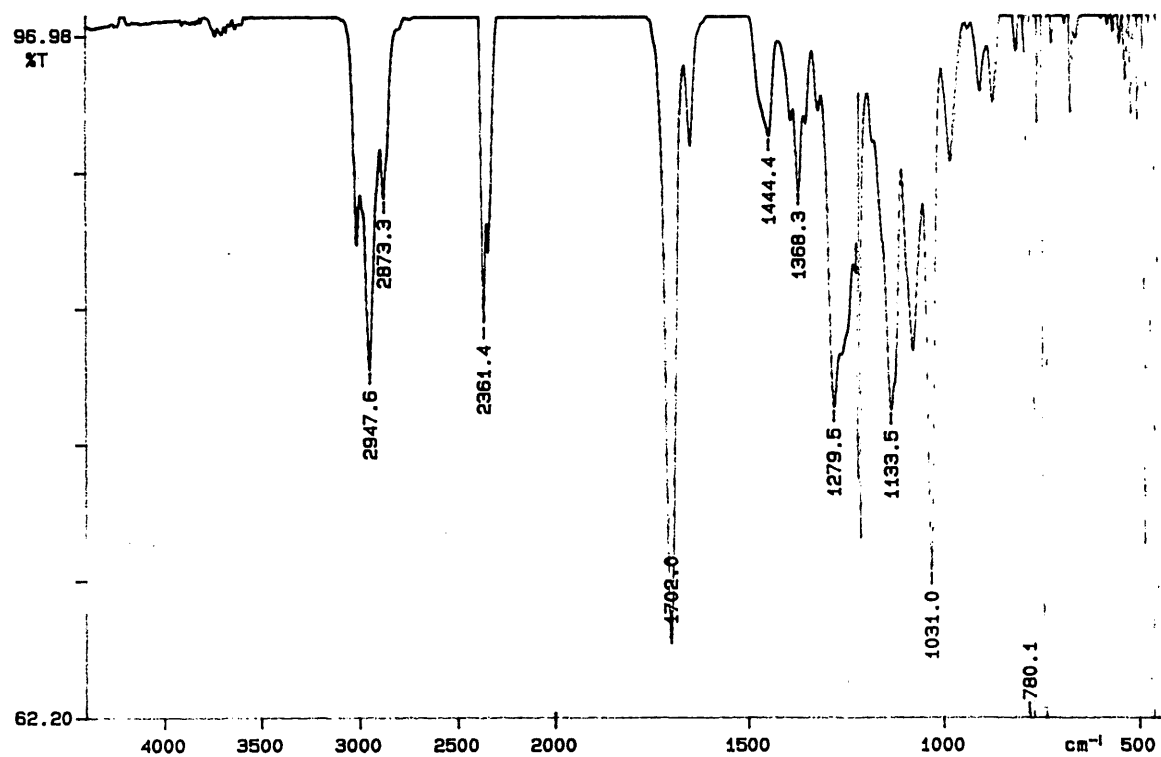


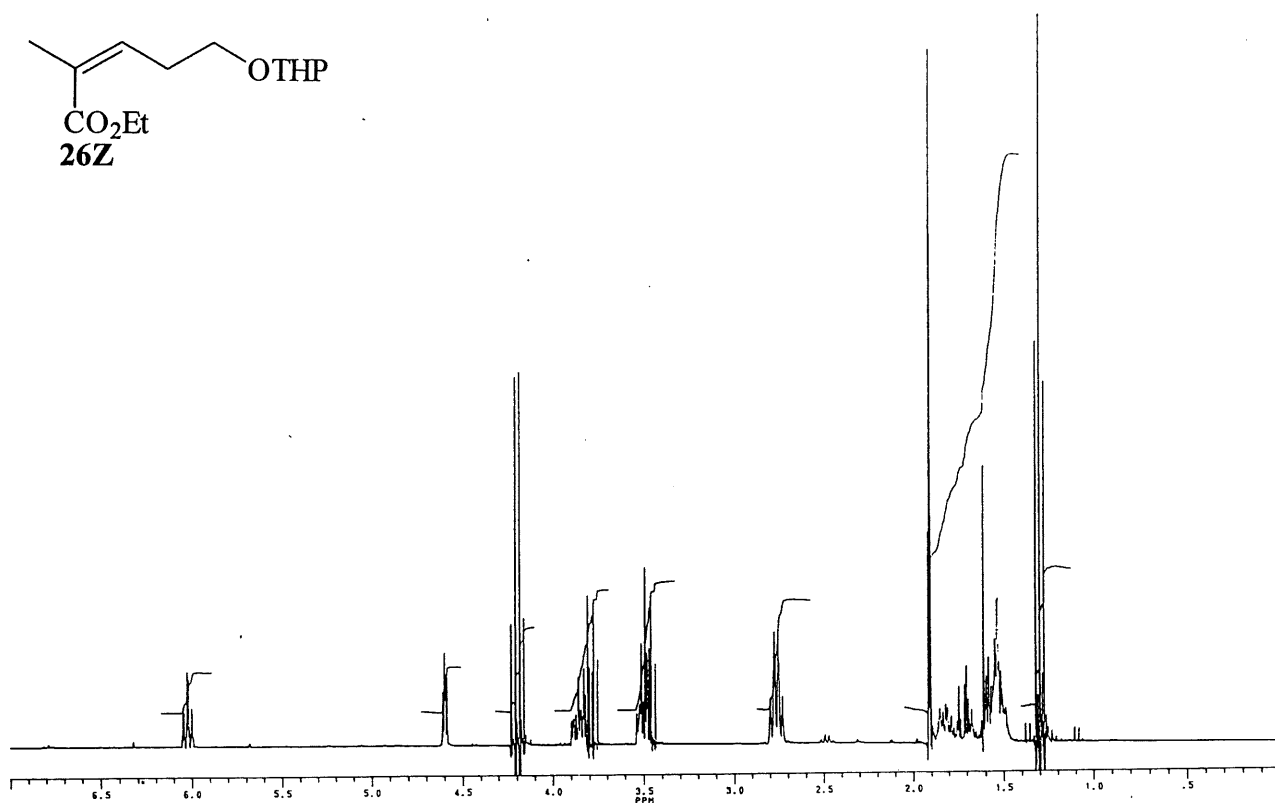
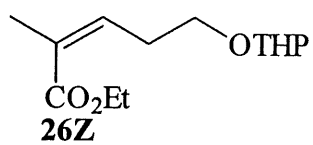
PERKIN ELMER



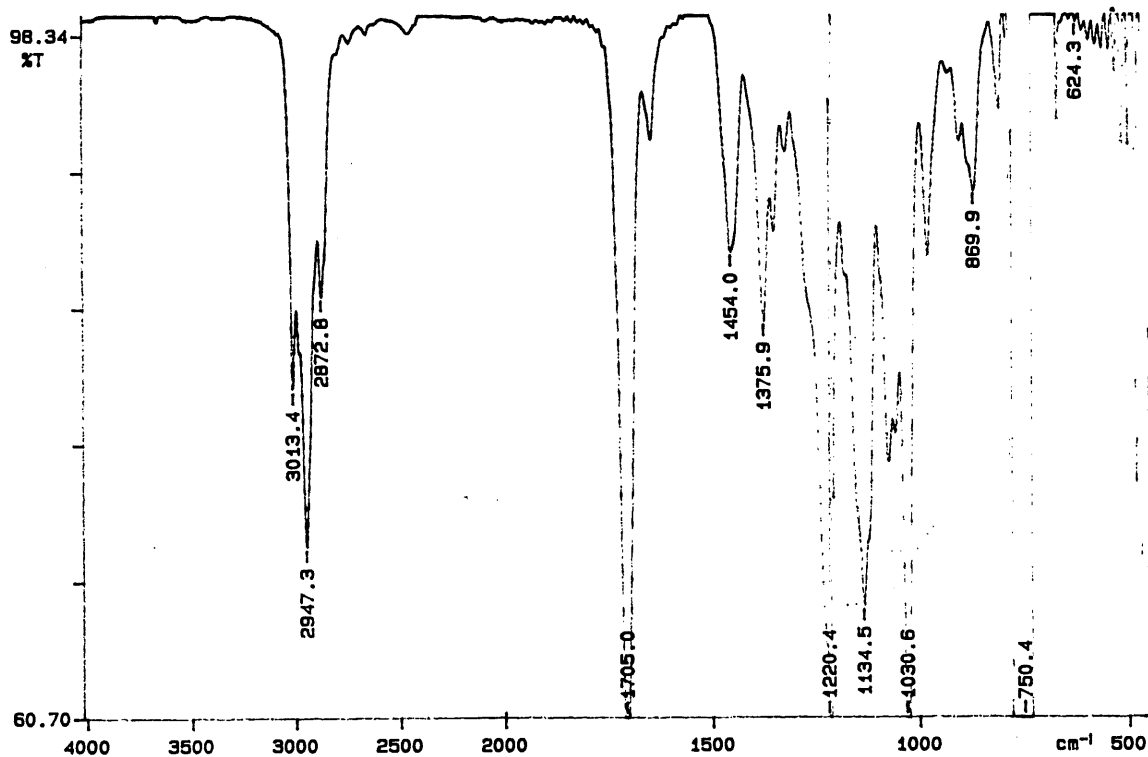


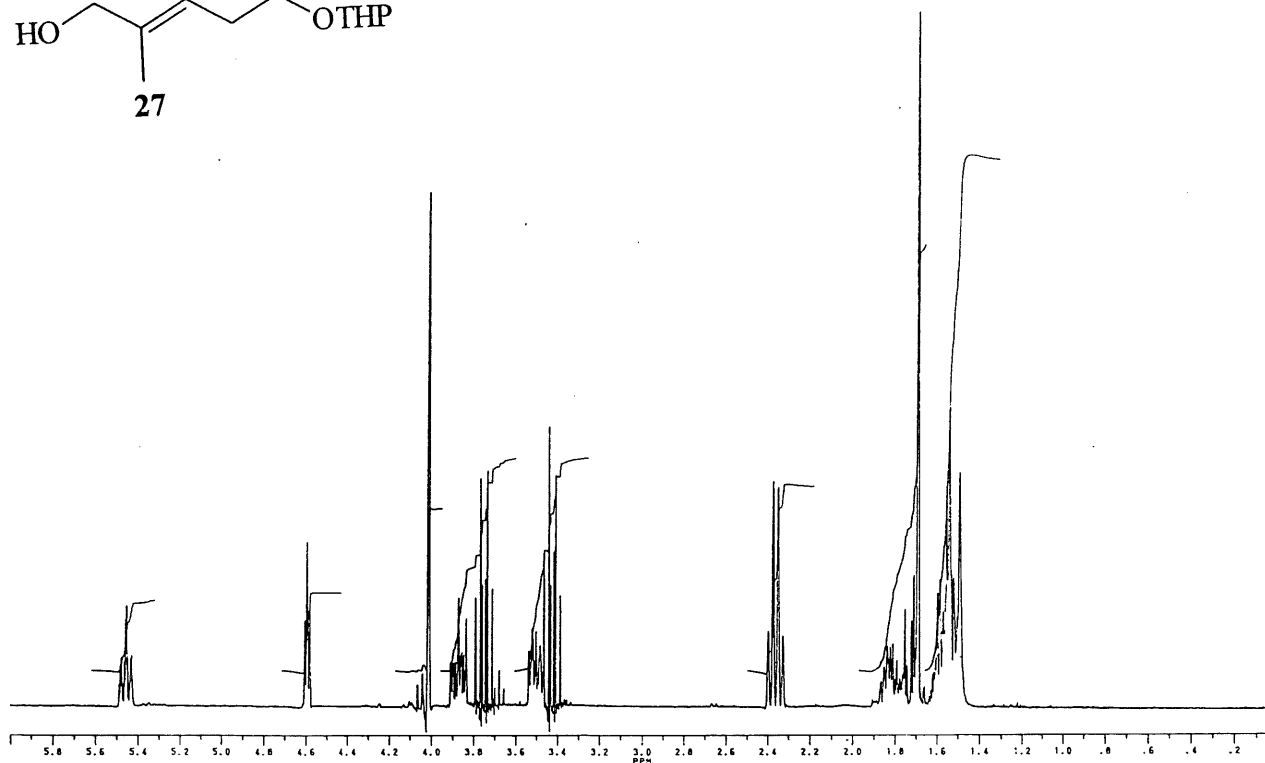
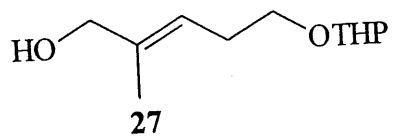
PERKIN ELMER



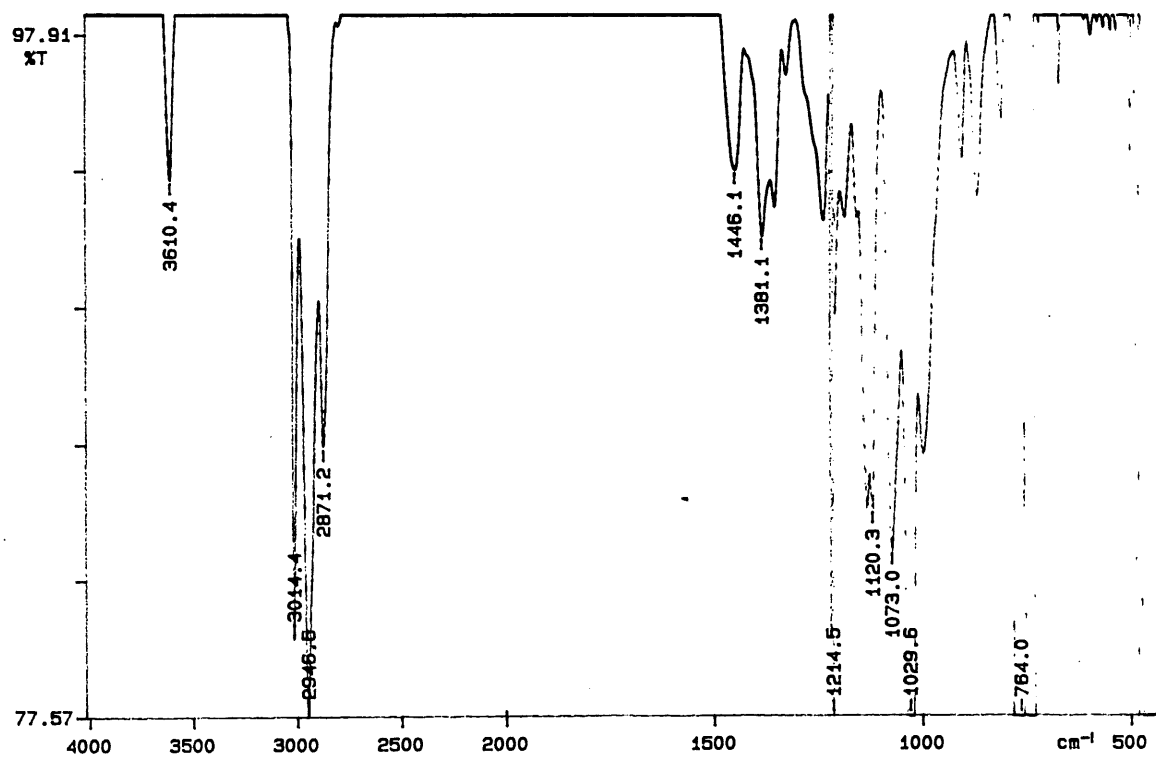


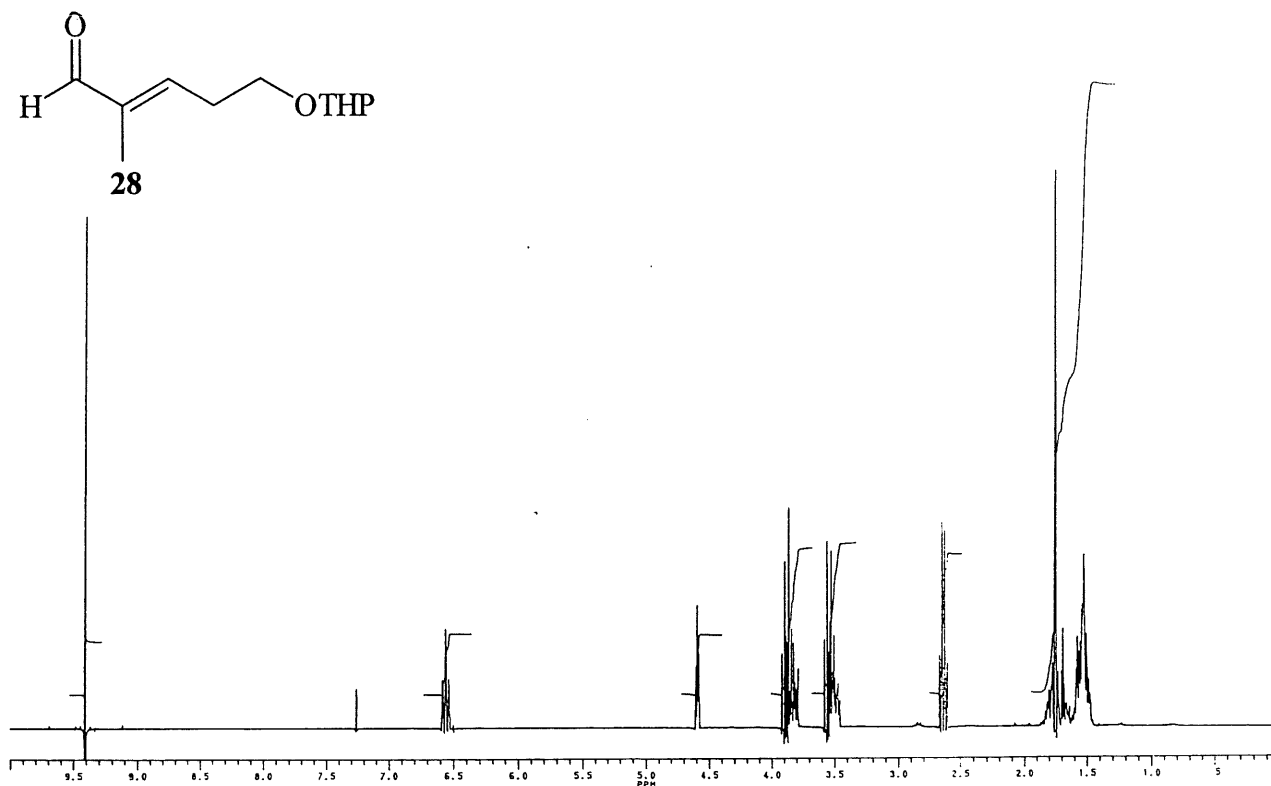
PERKIN ELMER



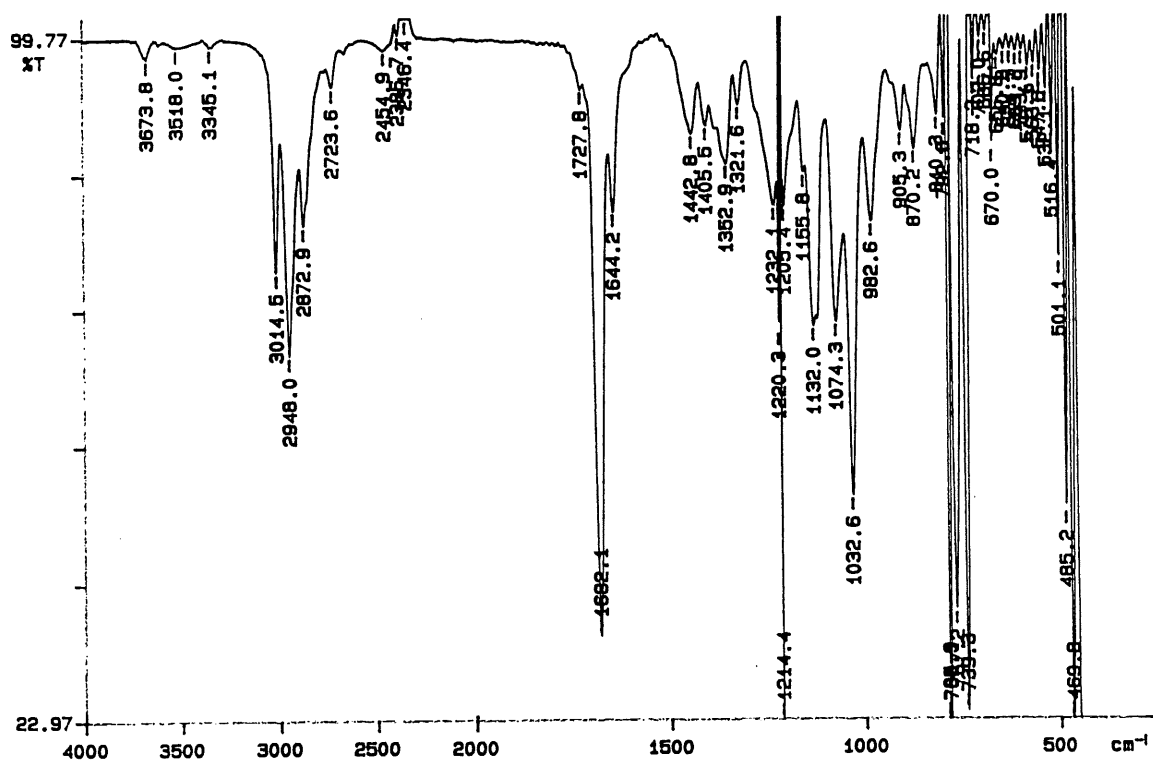


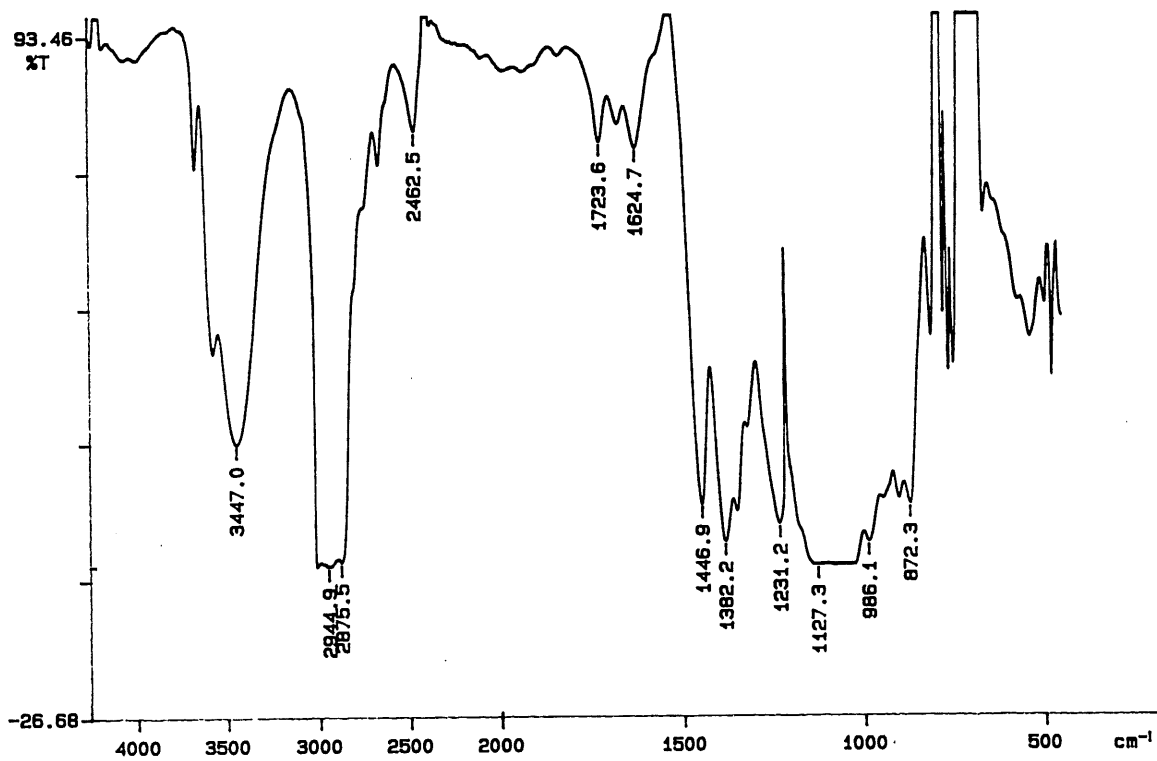
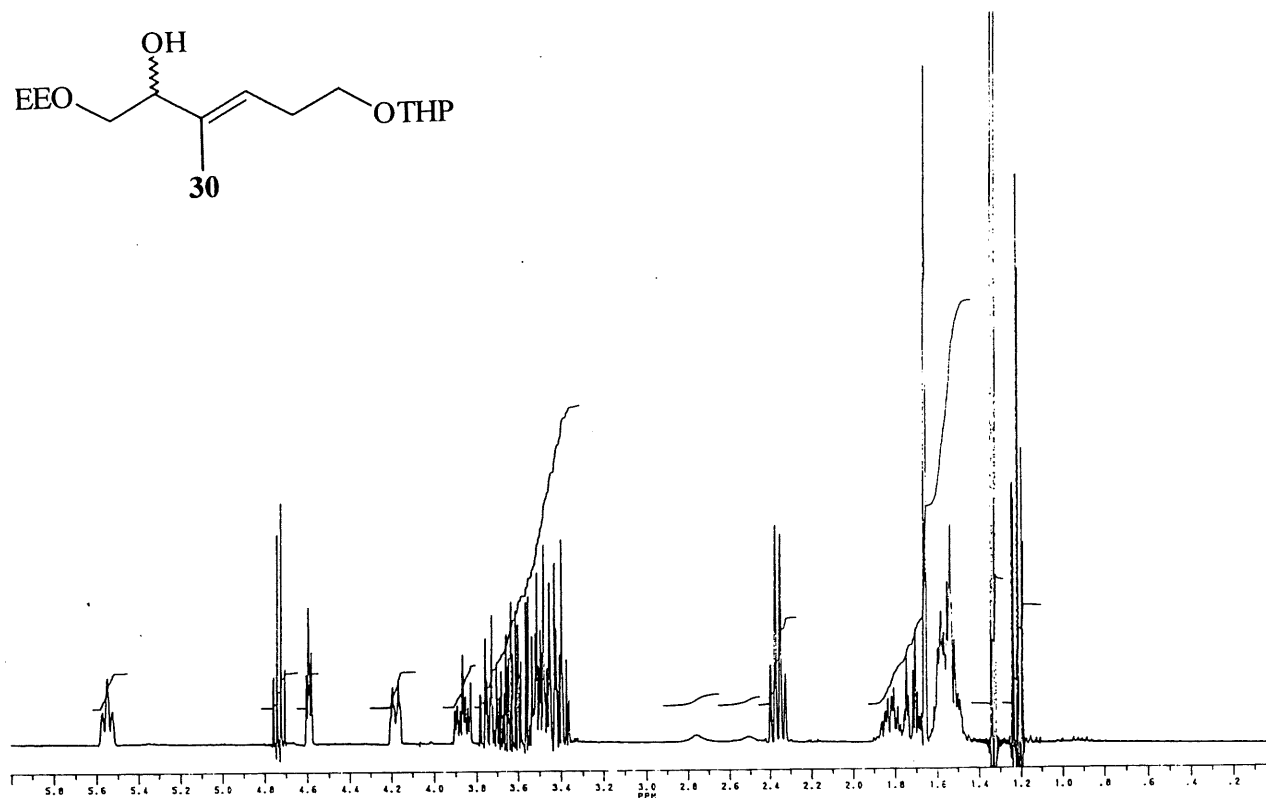
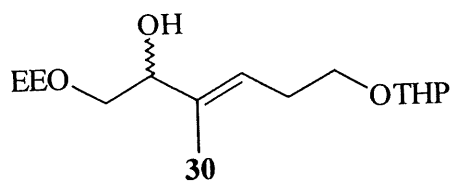
PERKIN ELMER



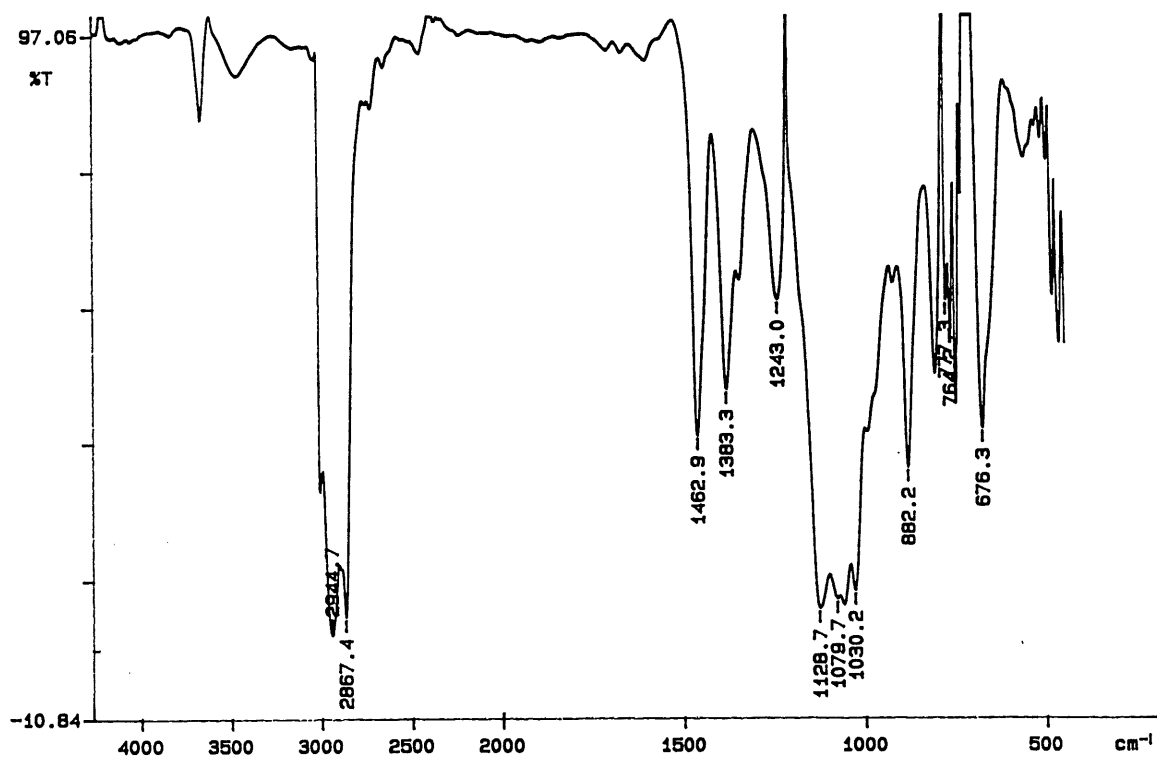
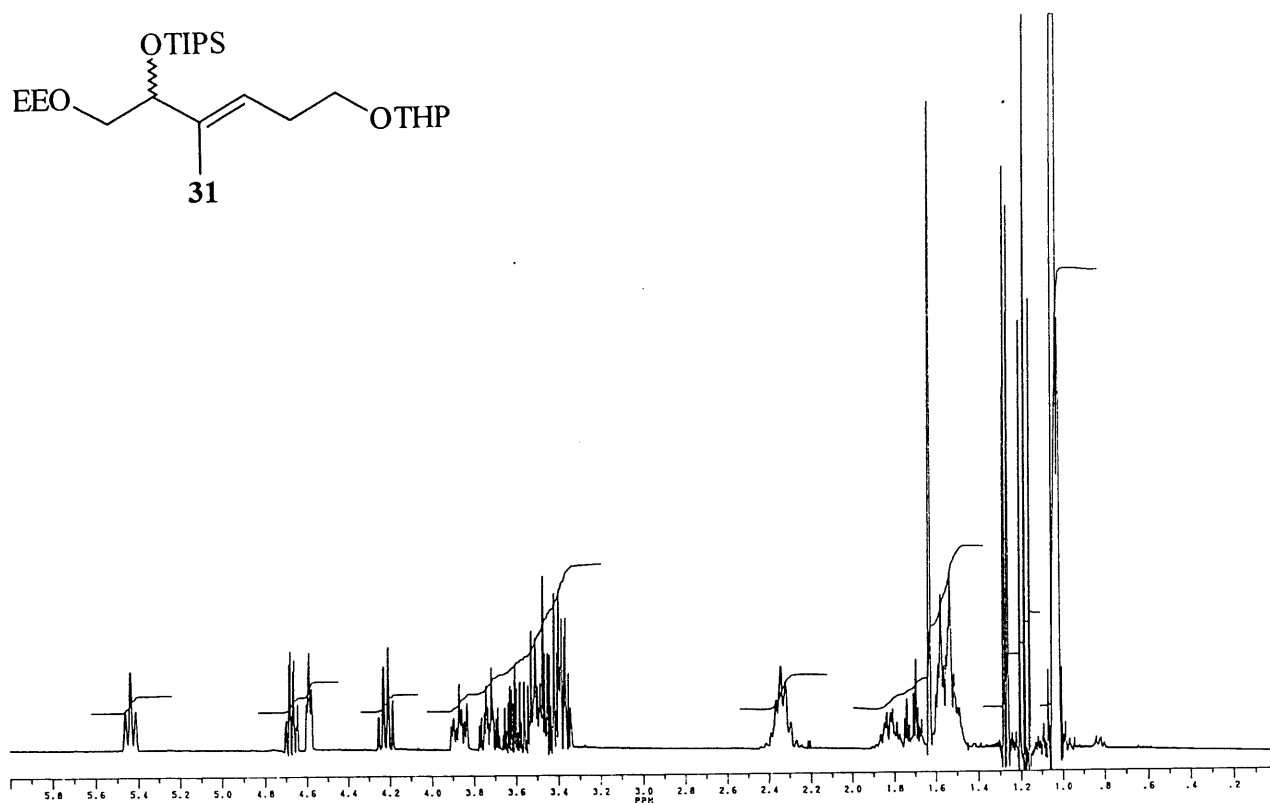
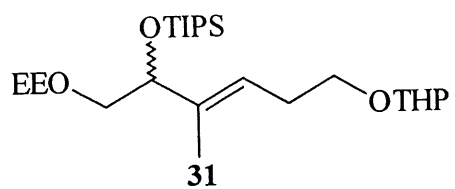


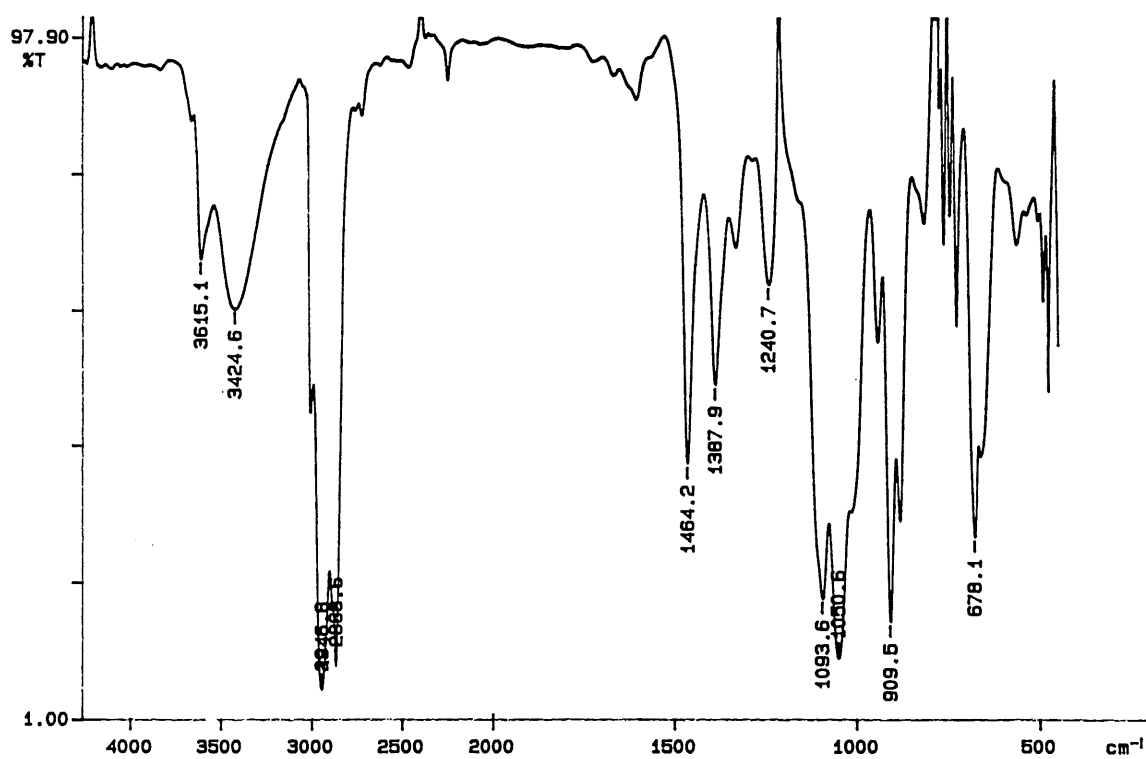
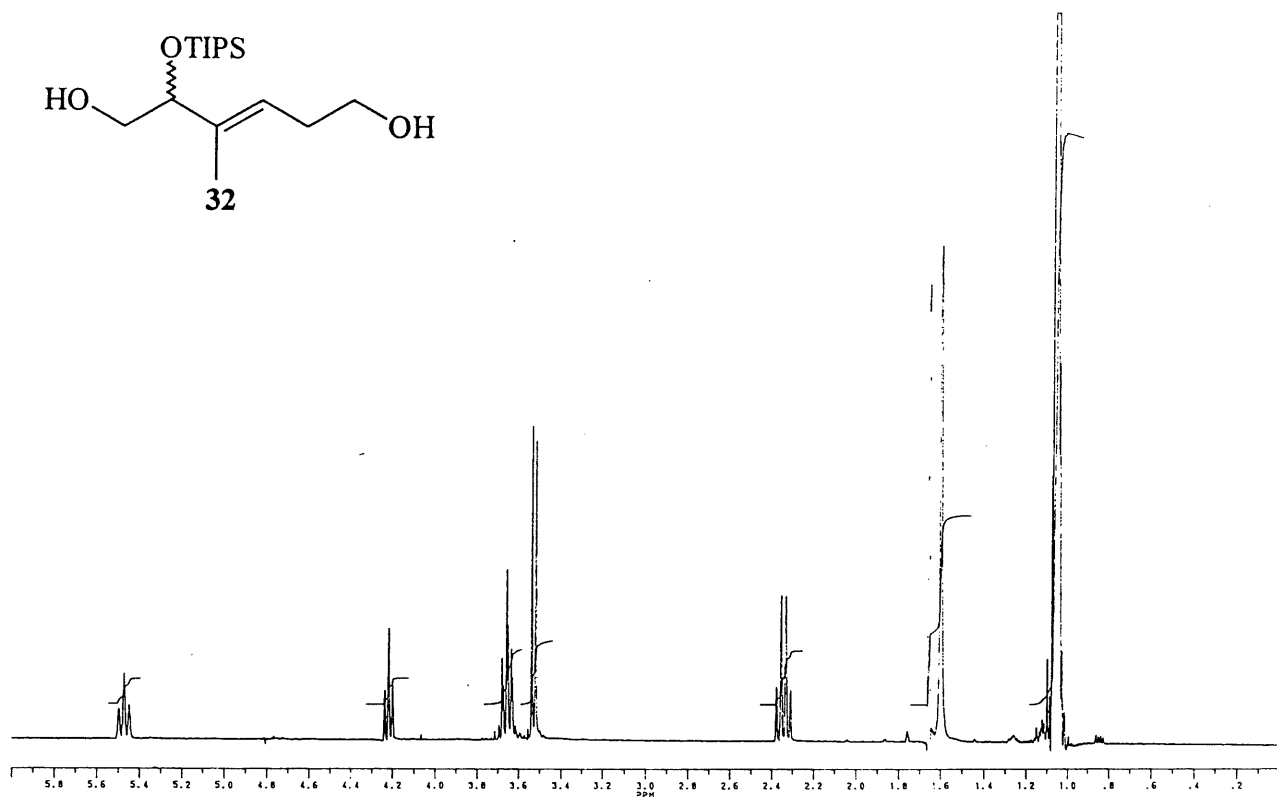
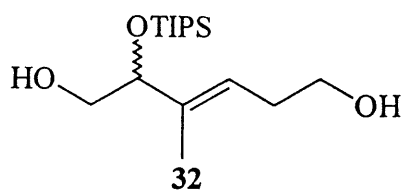
PERKIN ELMER

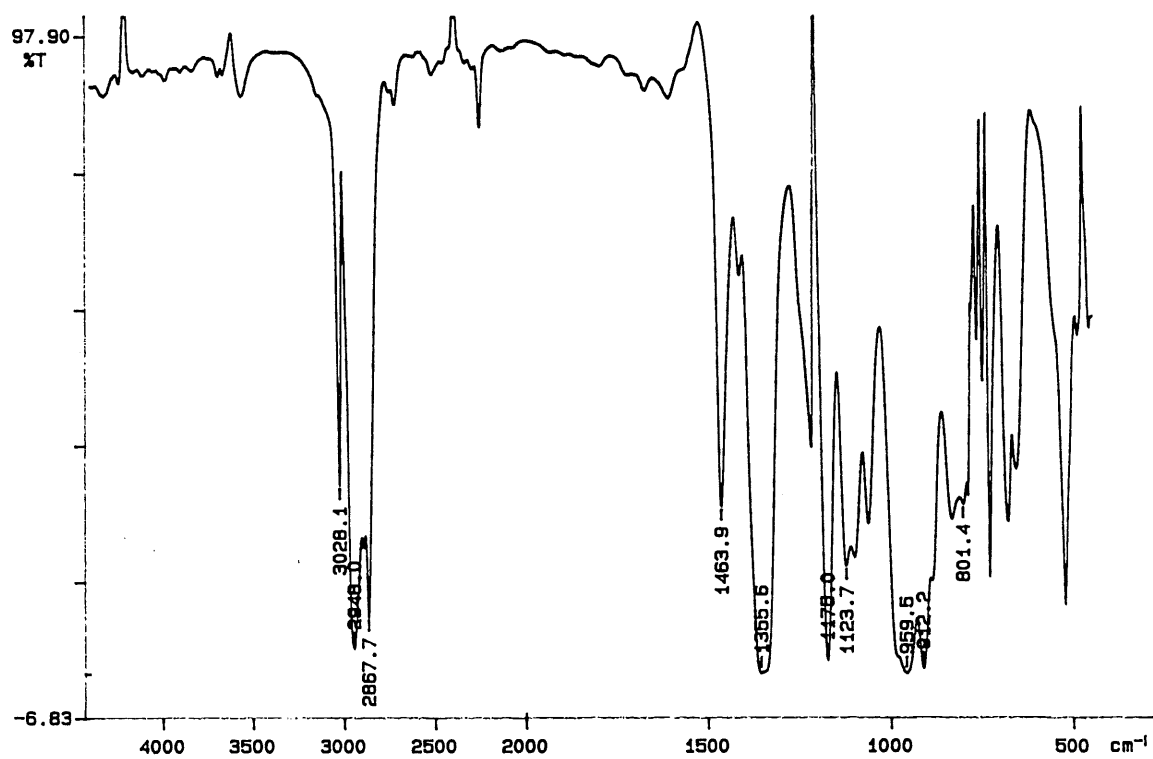
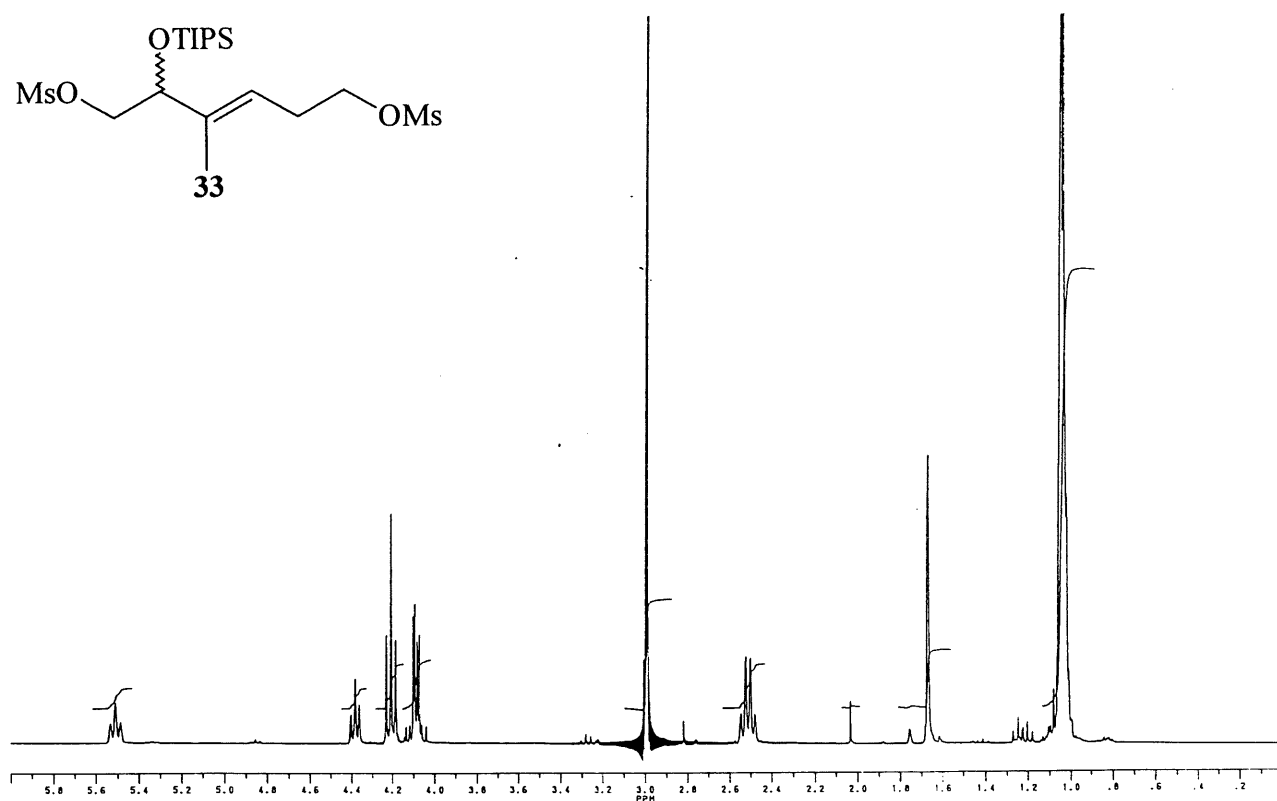
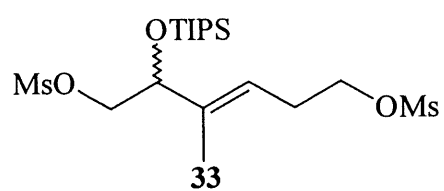


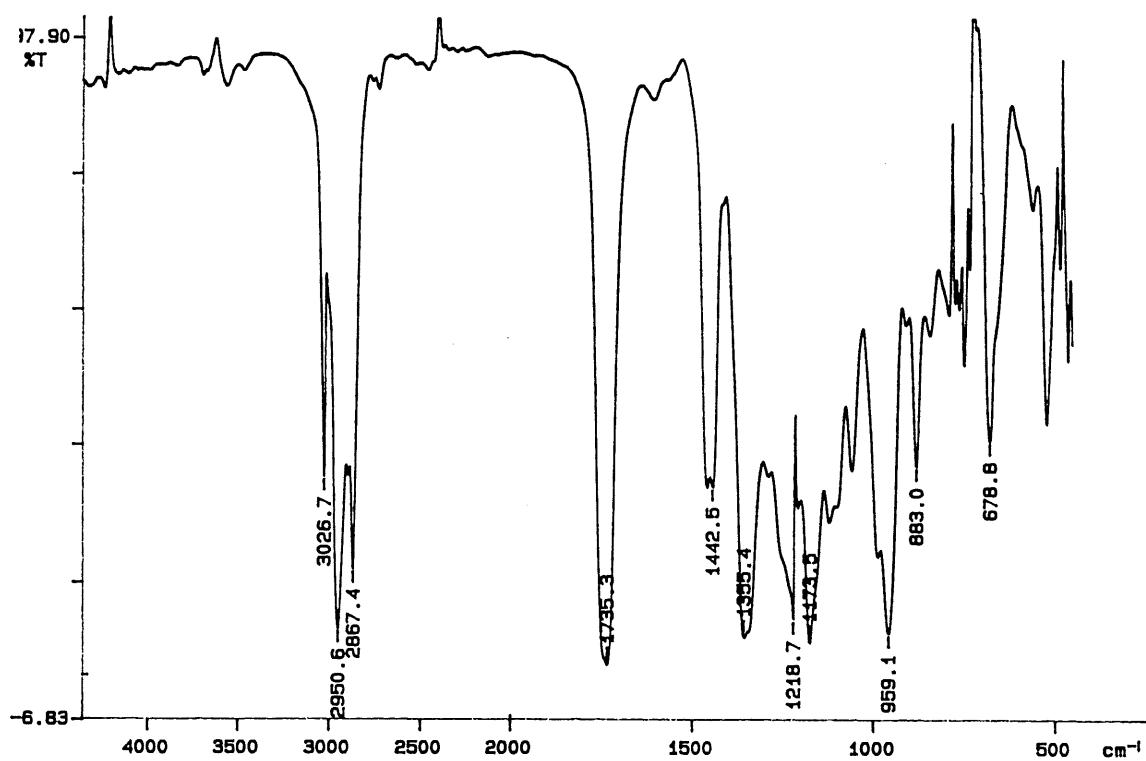
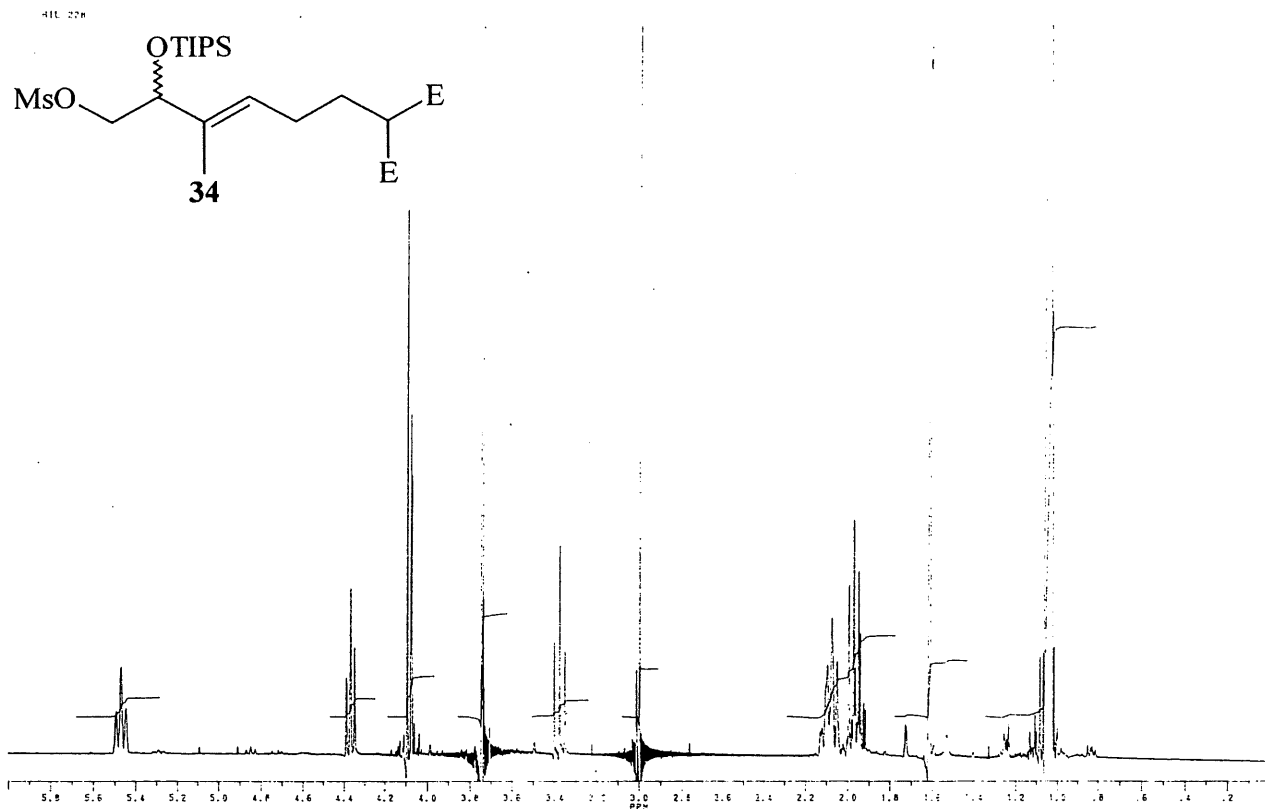




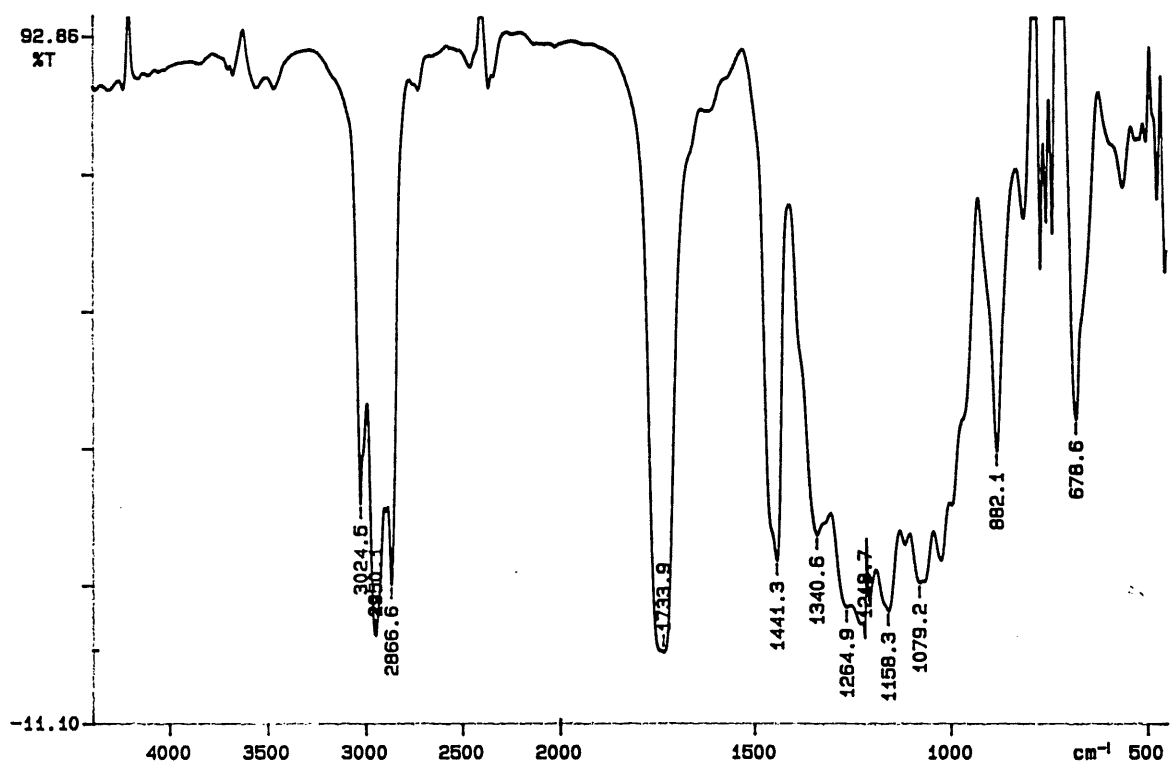
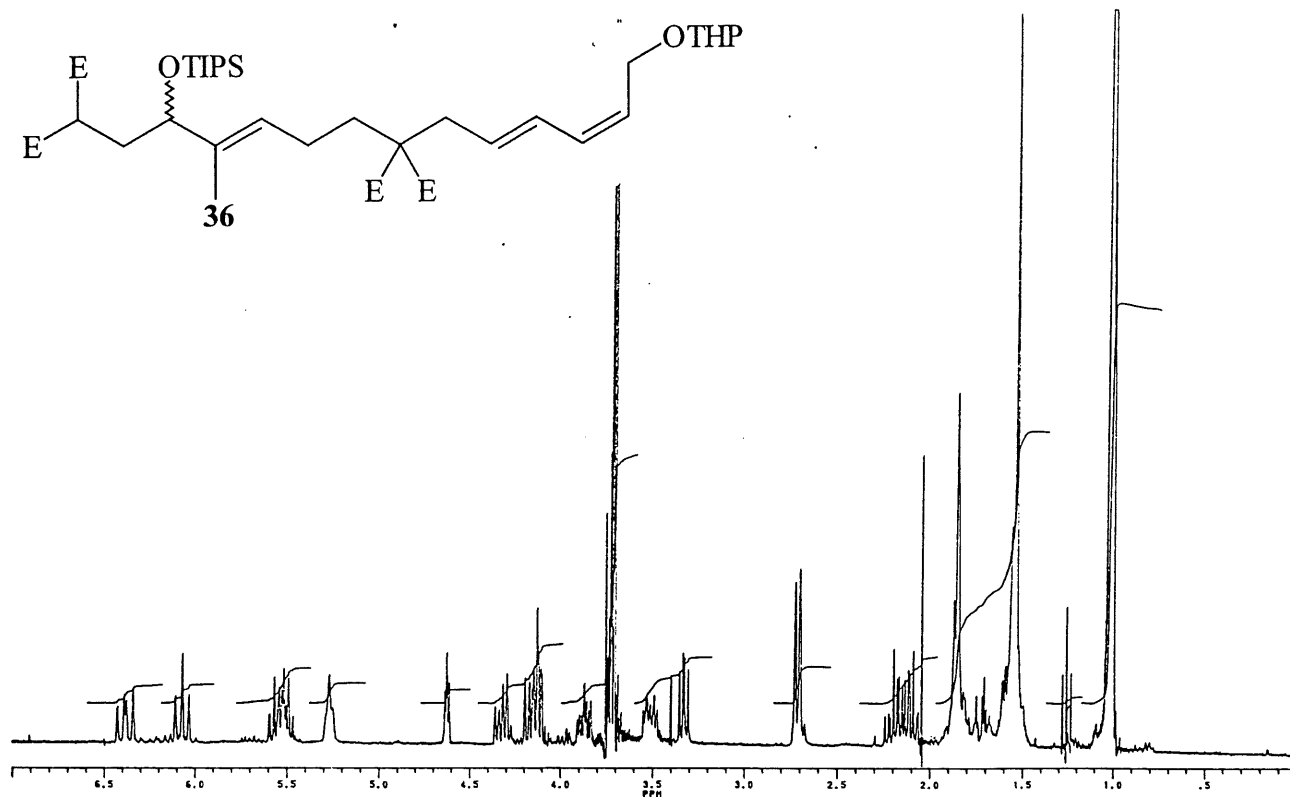


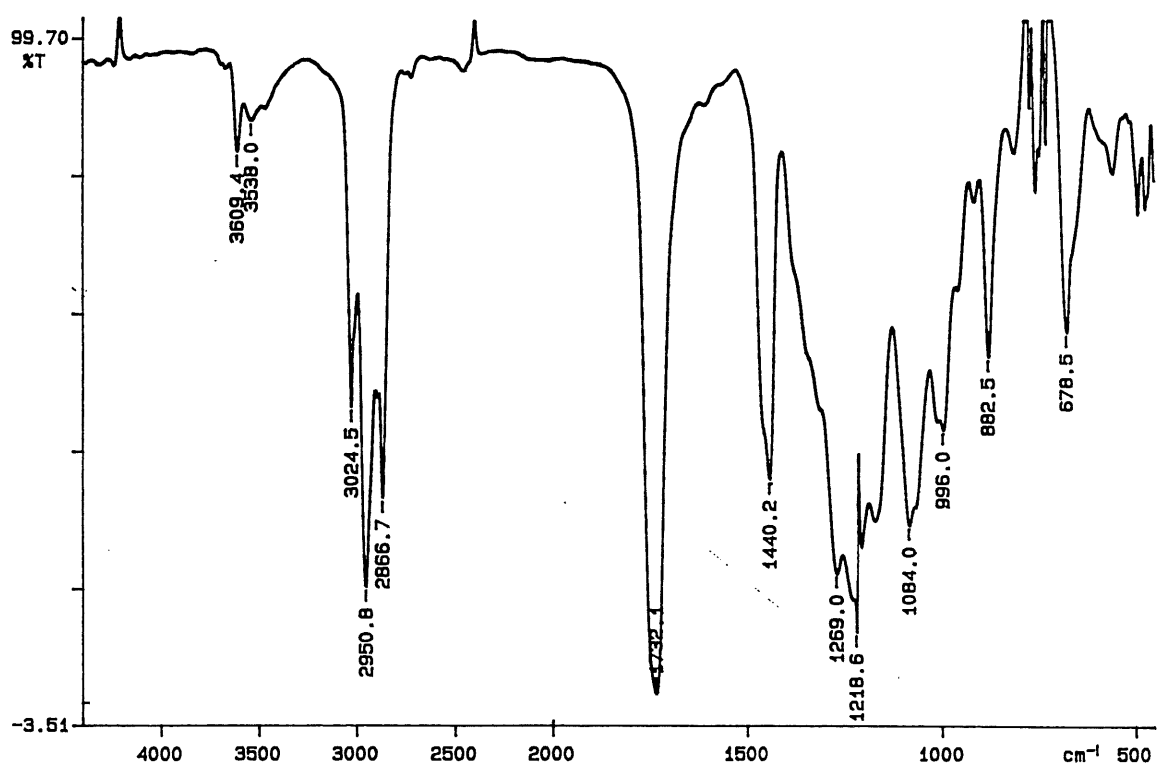
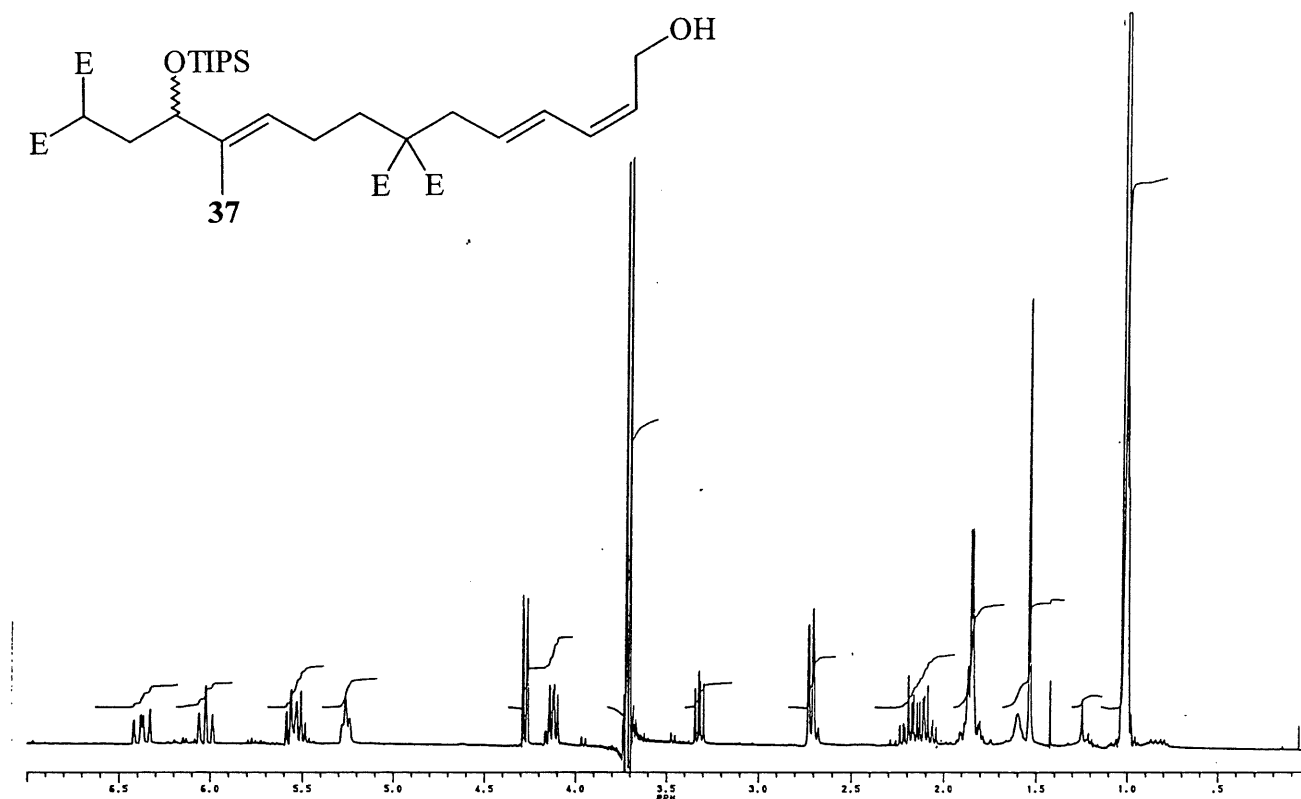


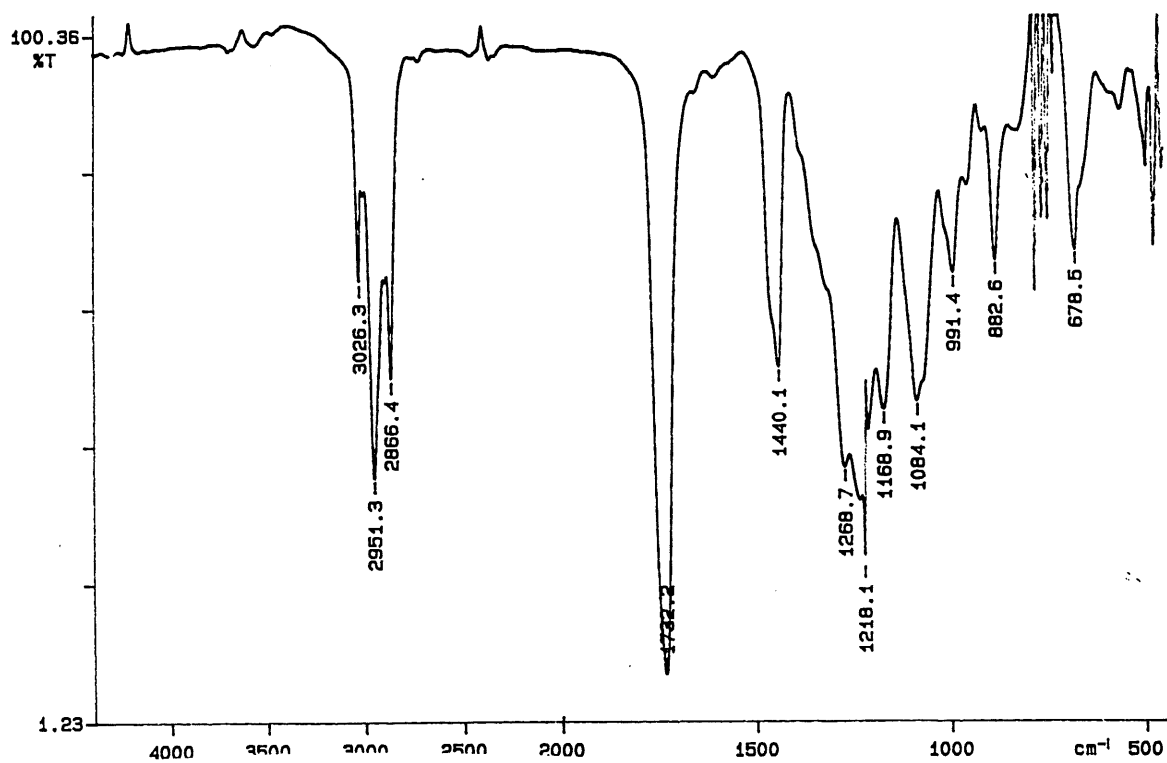
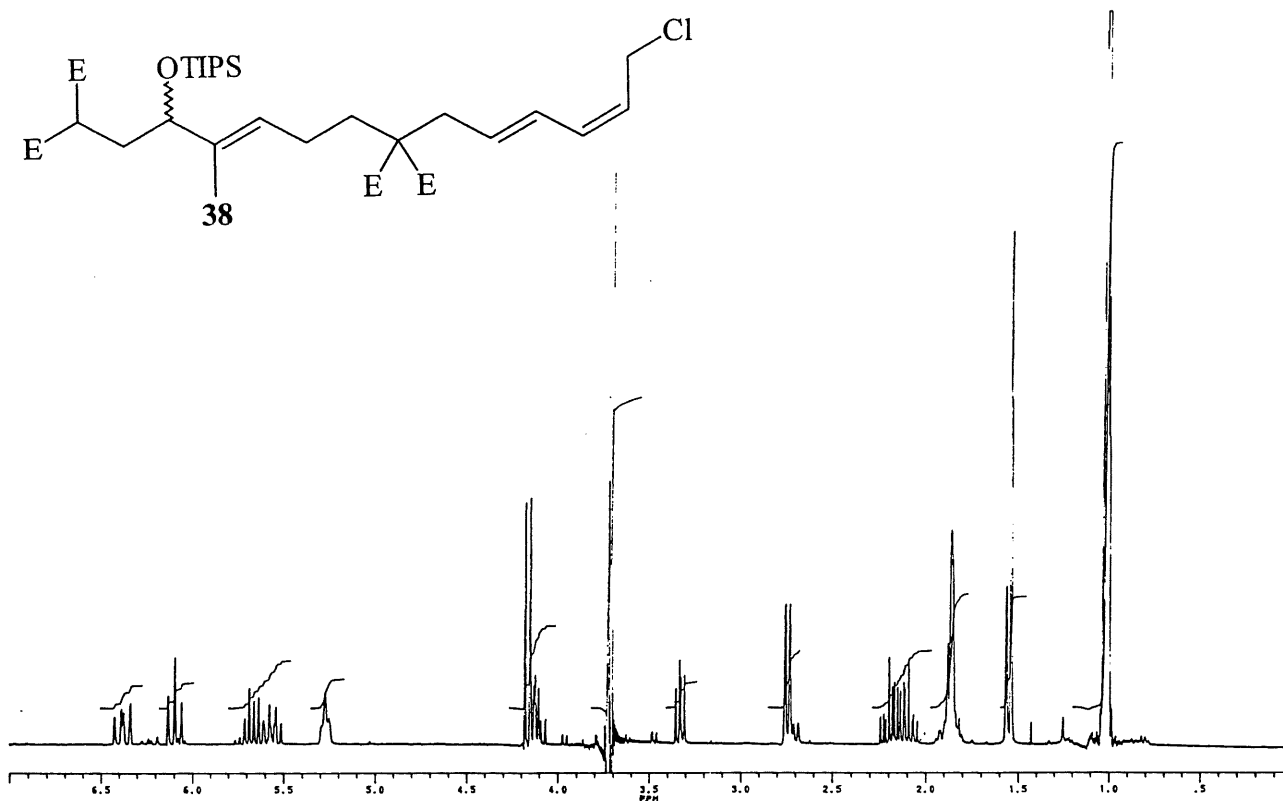




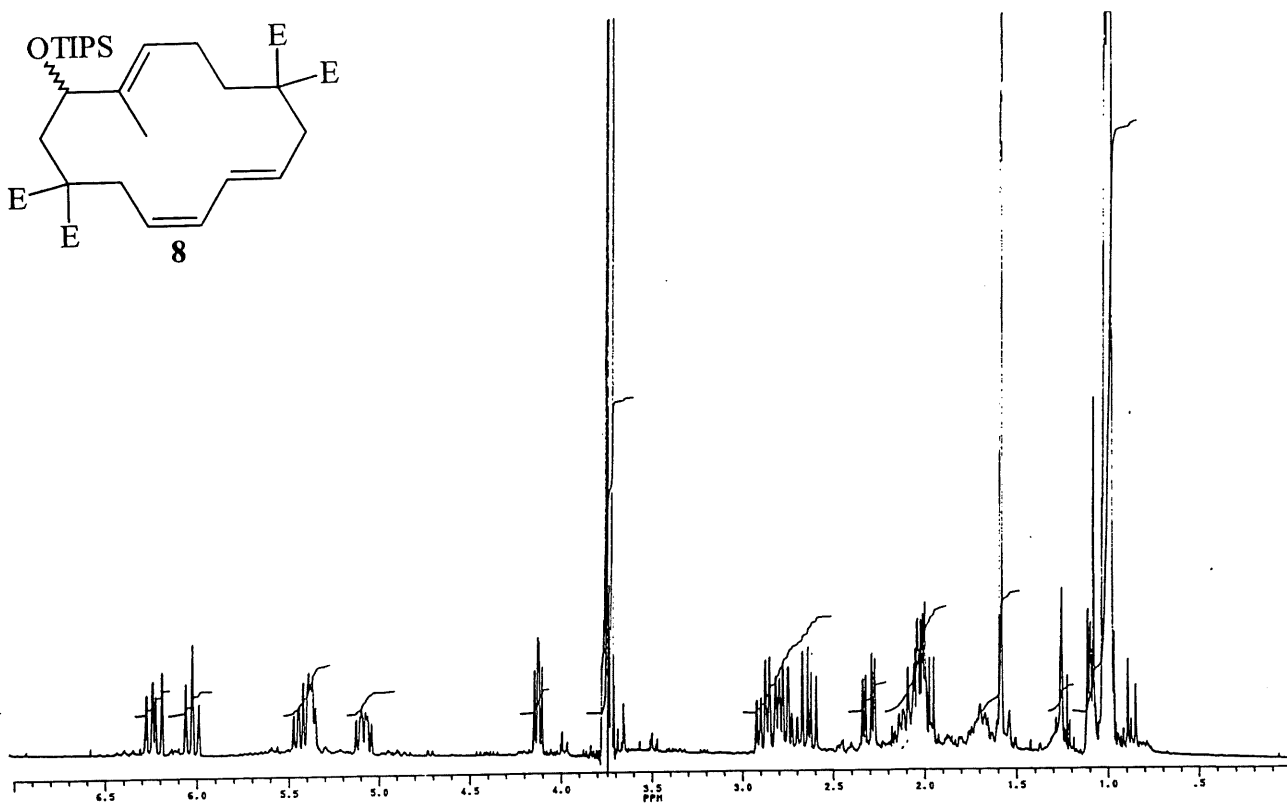
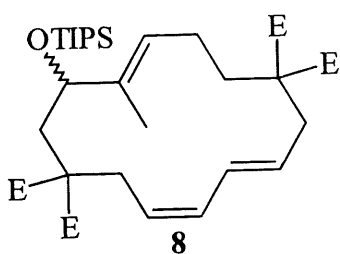




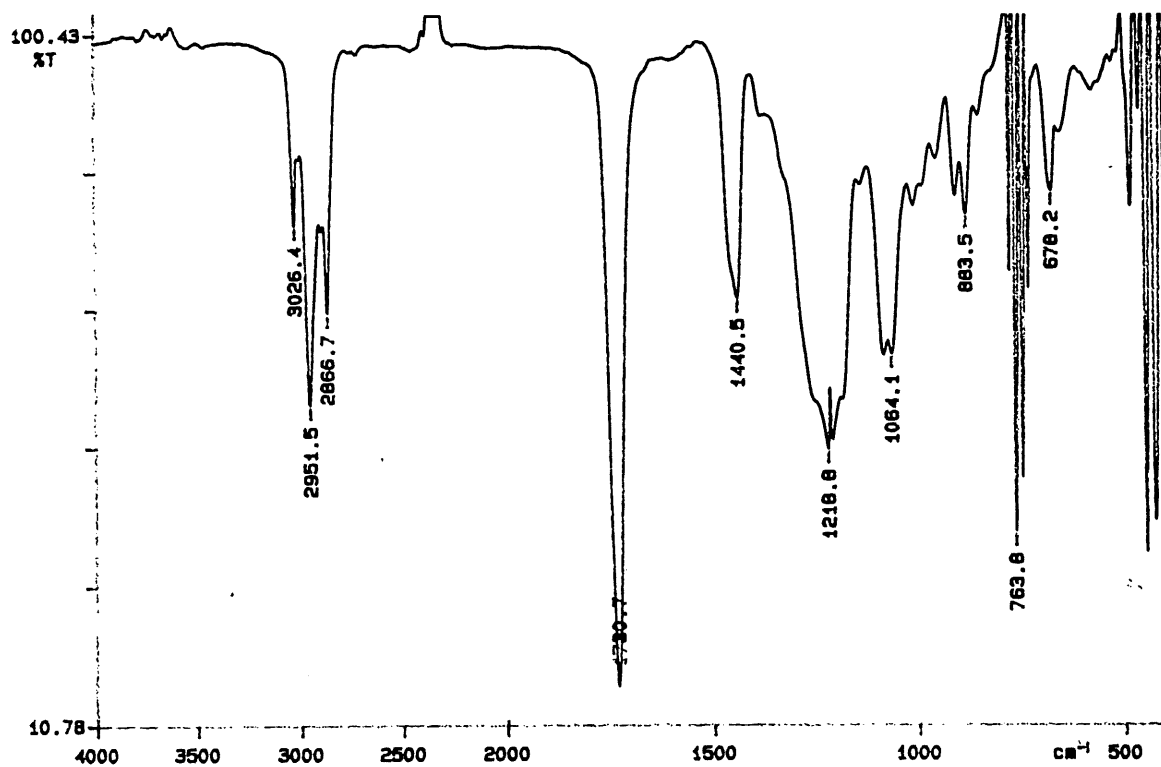


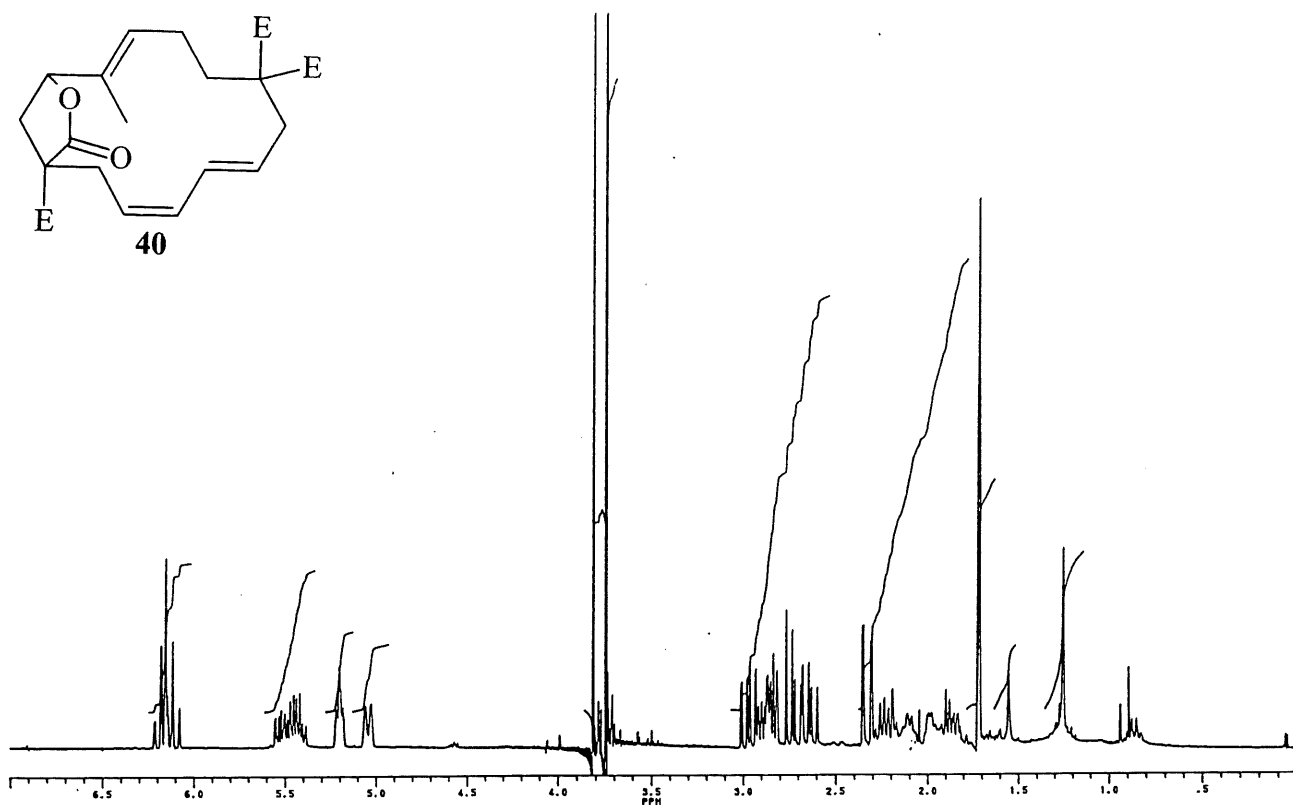
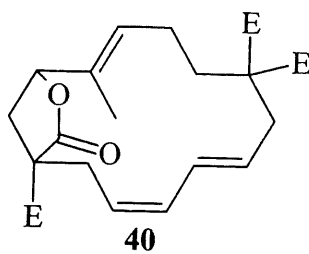




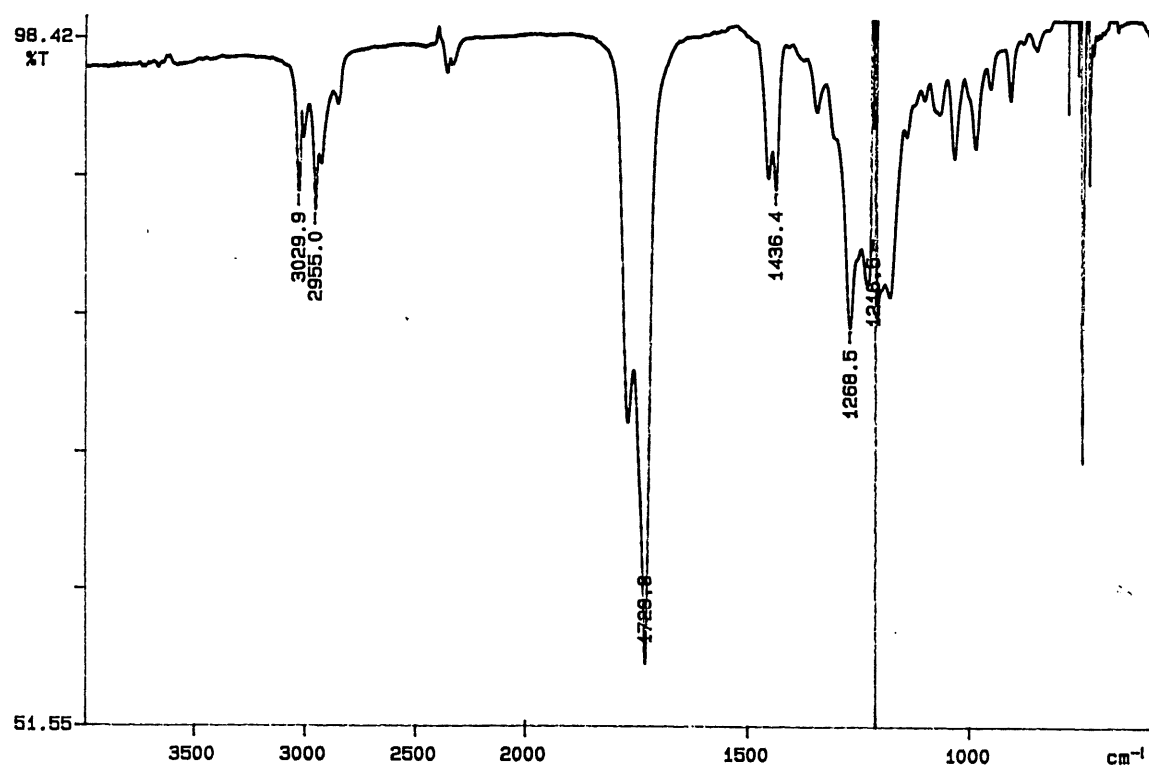


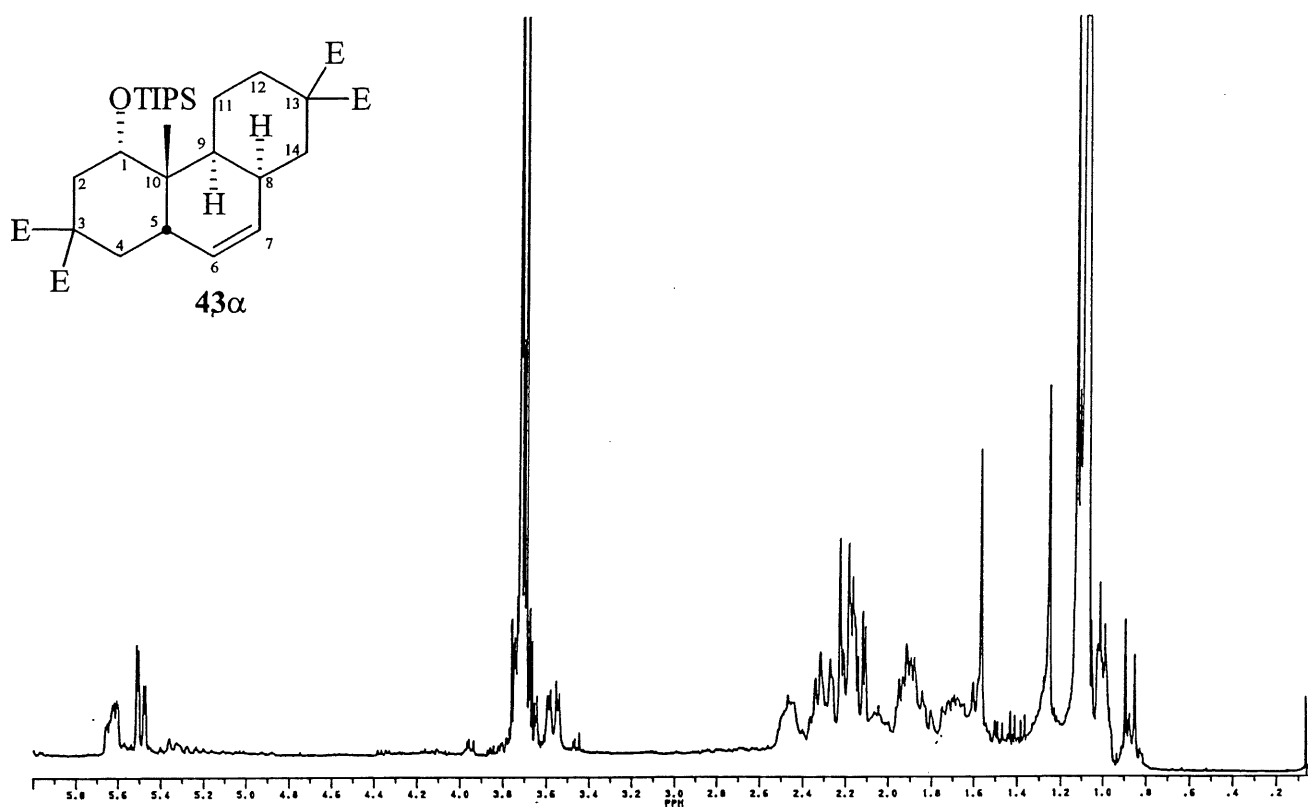
PERKIN ELMER



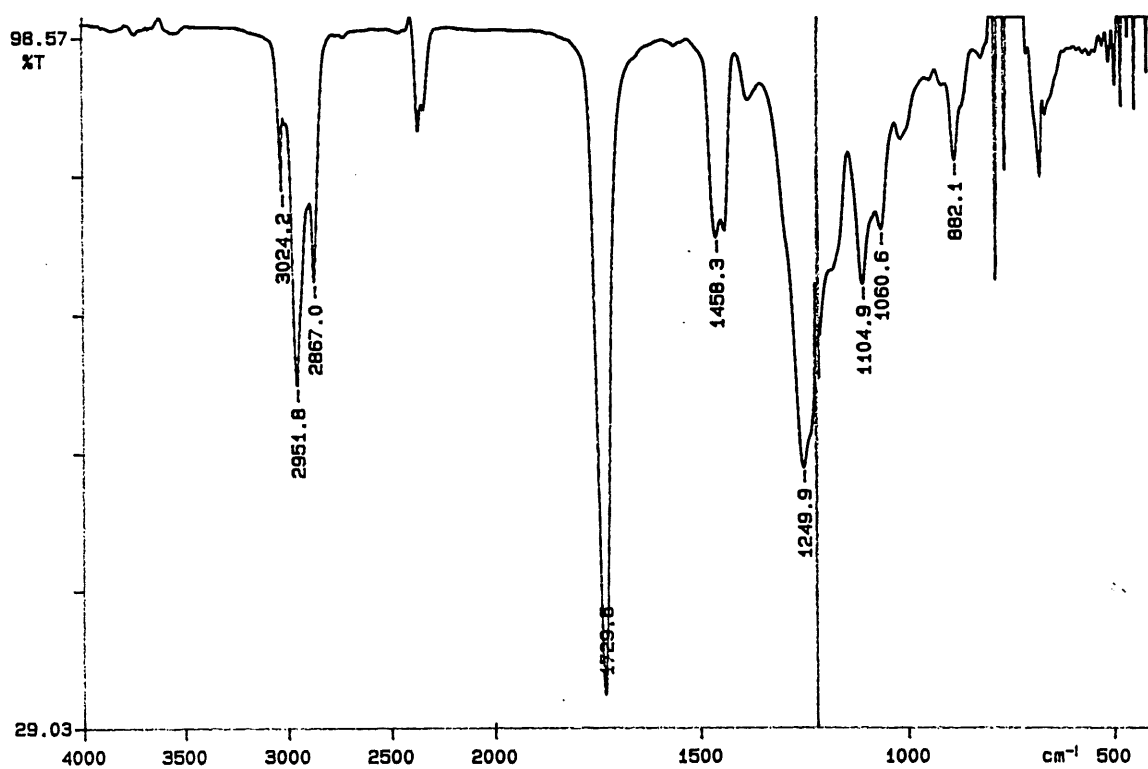


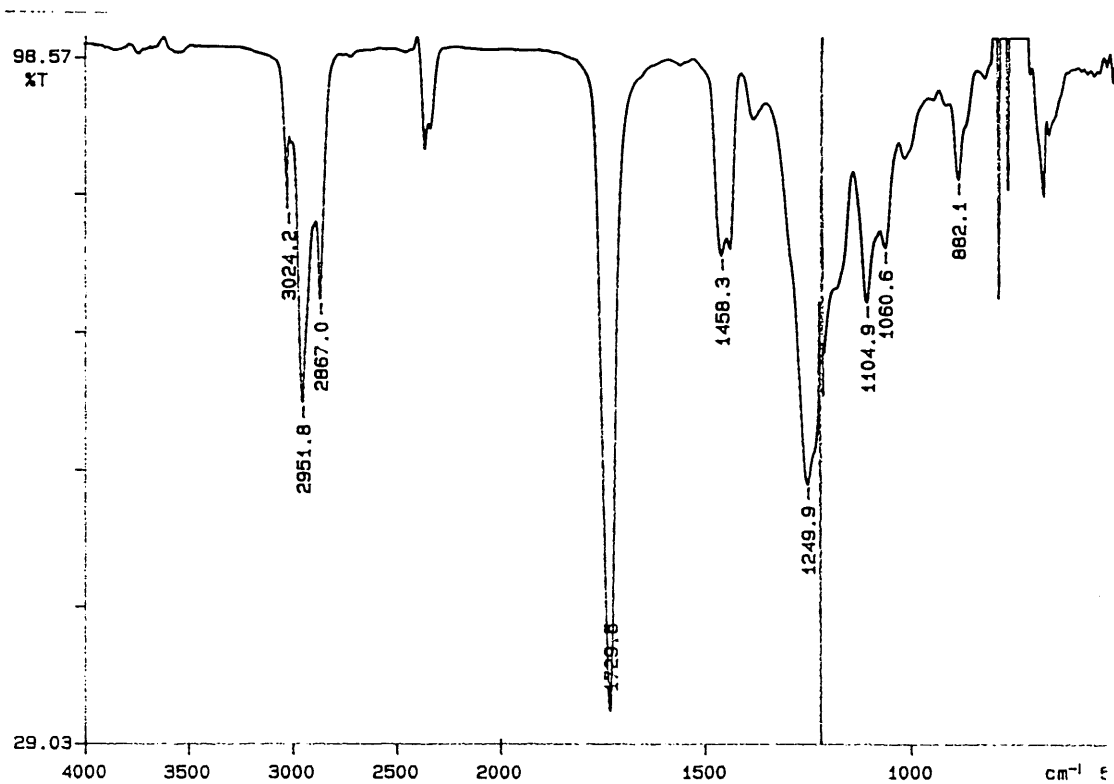
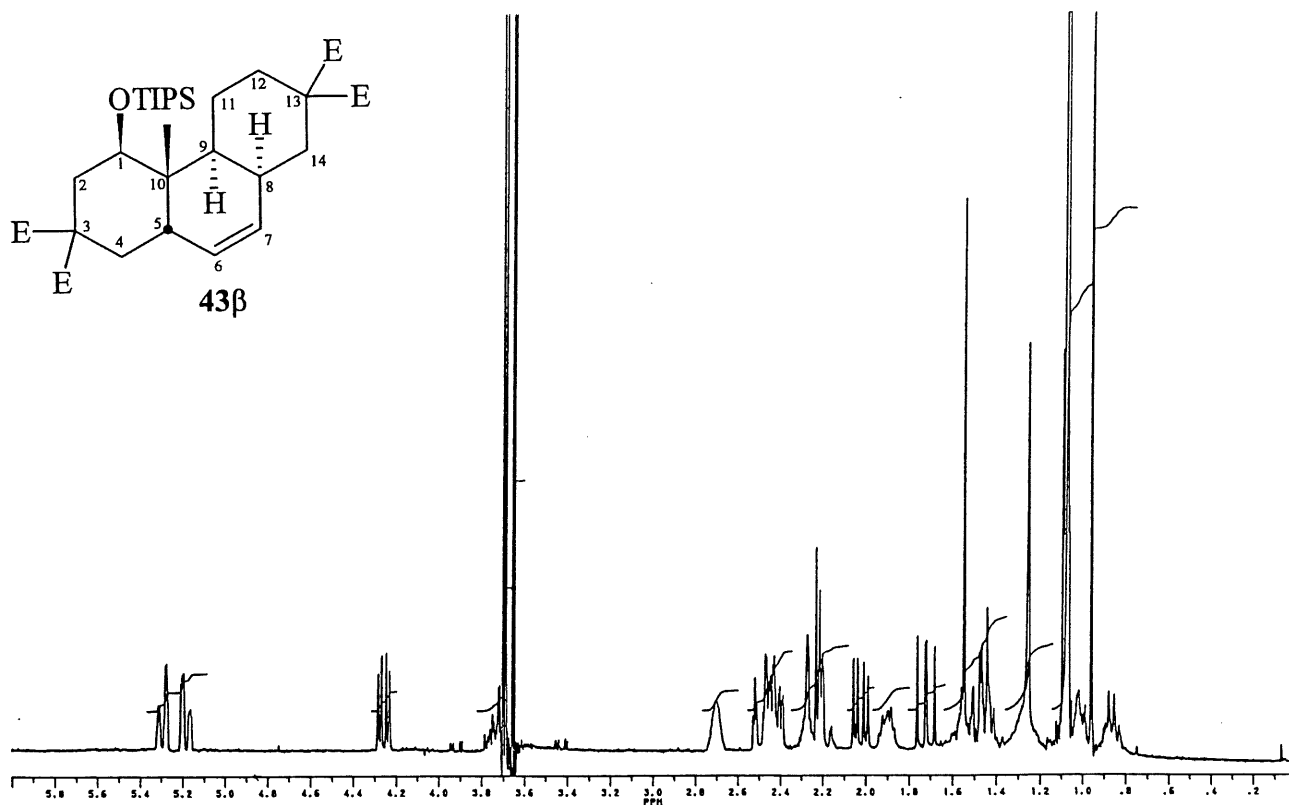
PERKIN ELMER

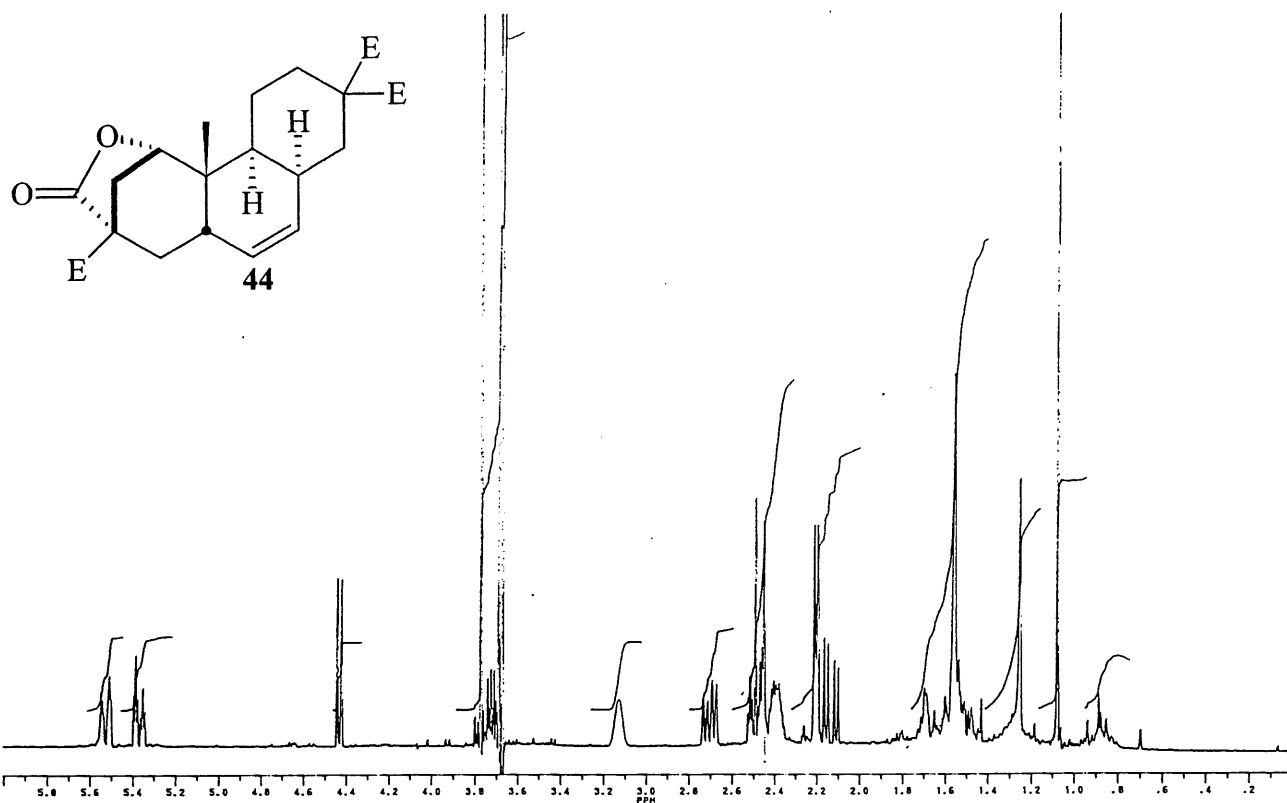




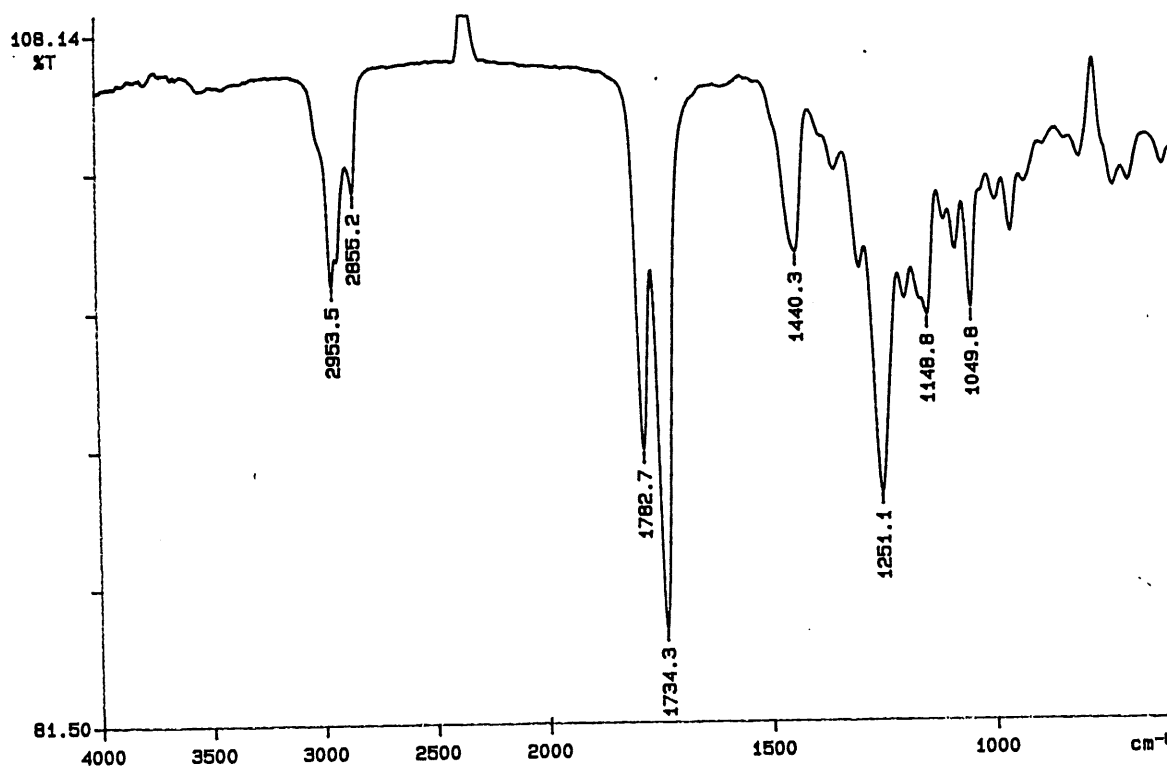
PERKIN ELMER

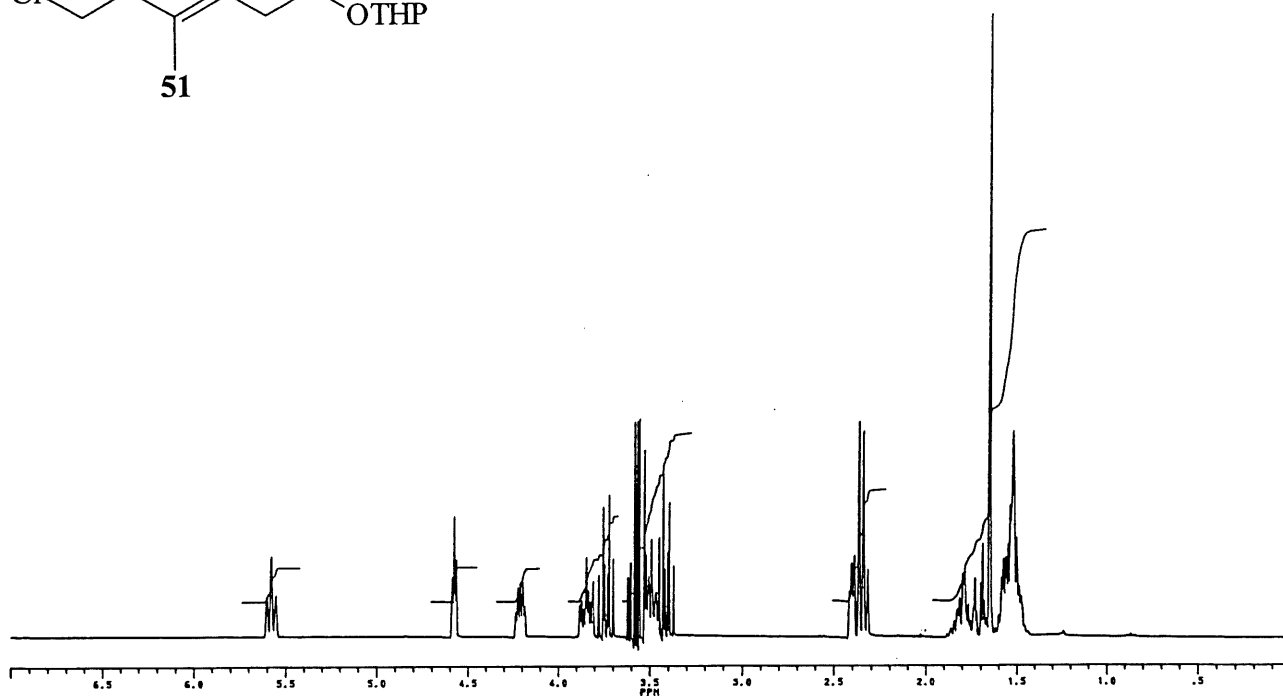
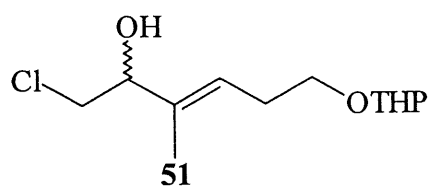




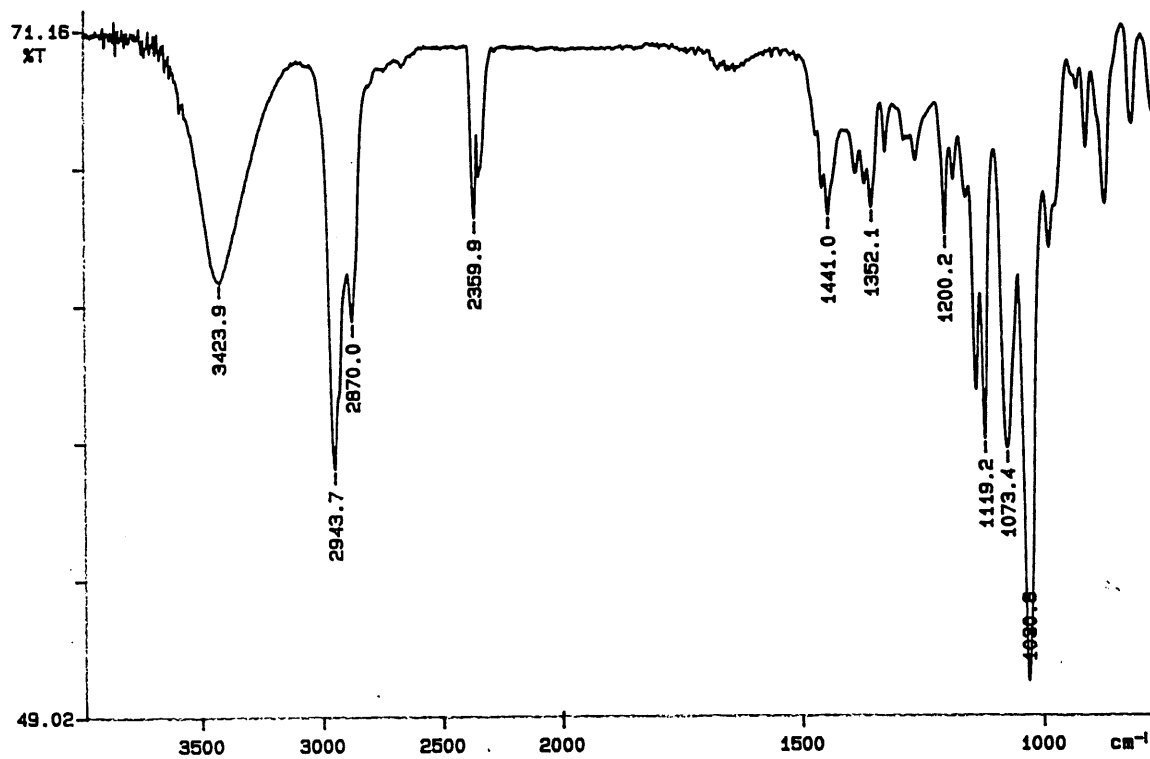


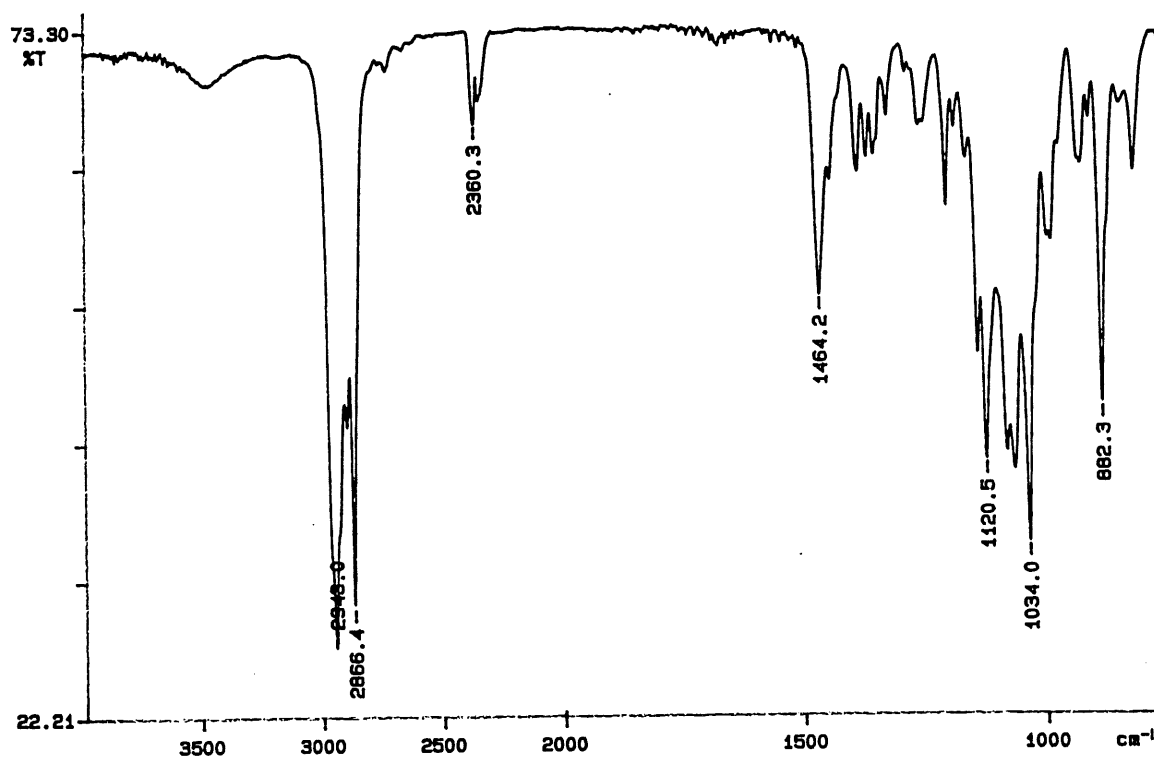
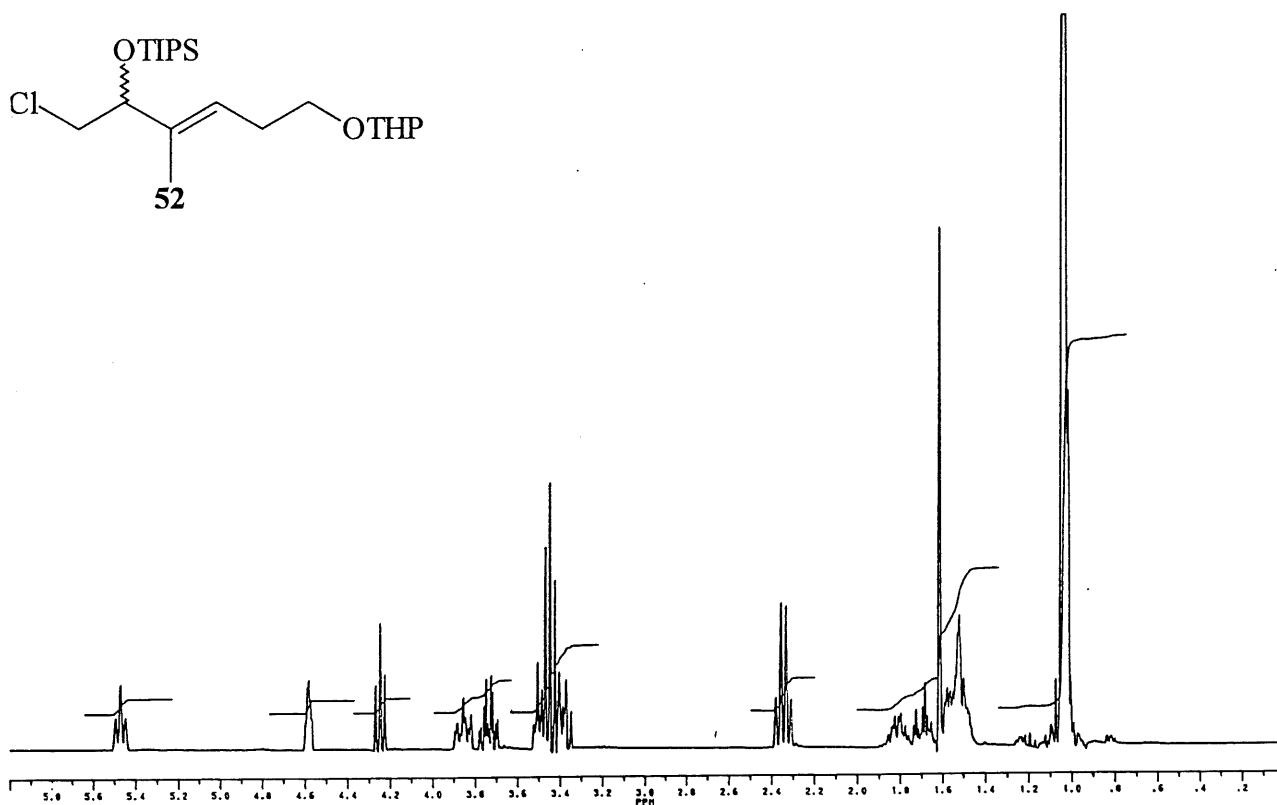
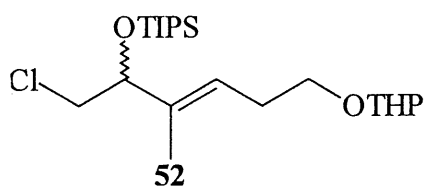
PERKIN ELMER

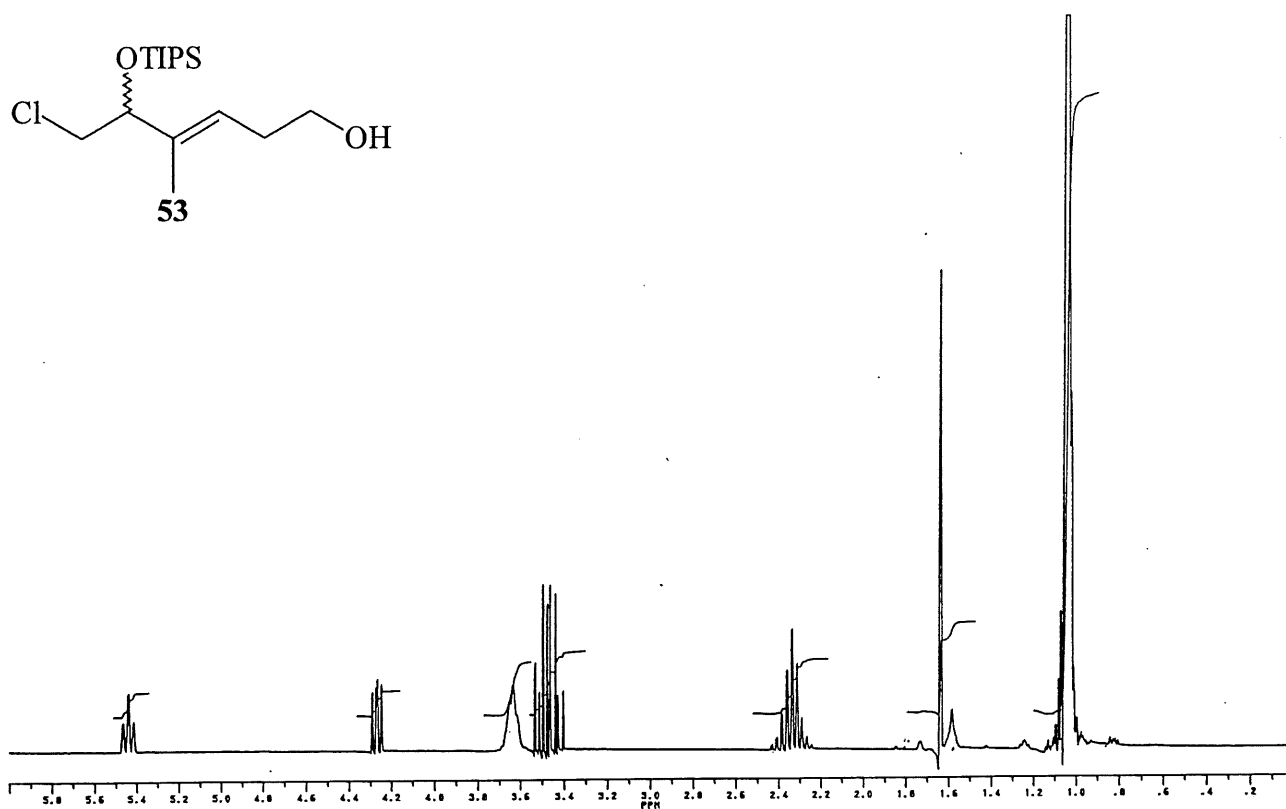
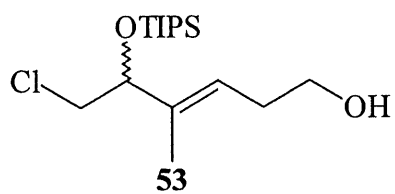




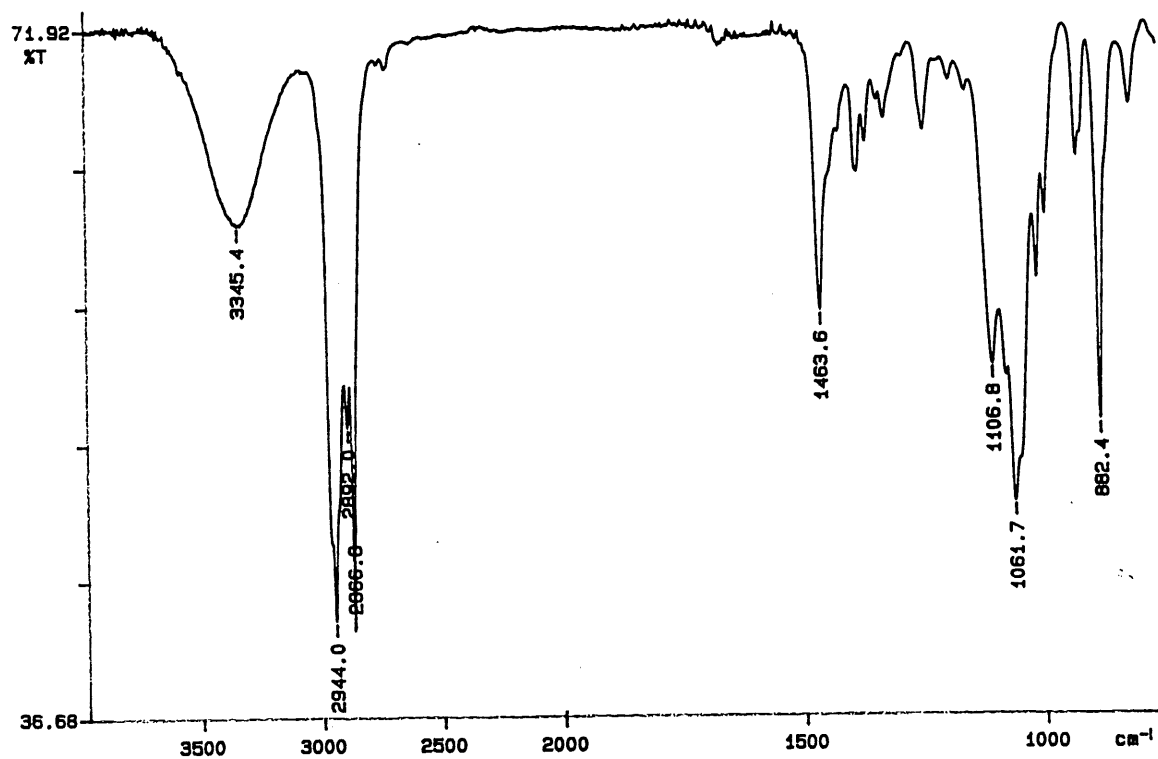
PERKIN ELMER



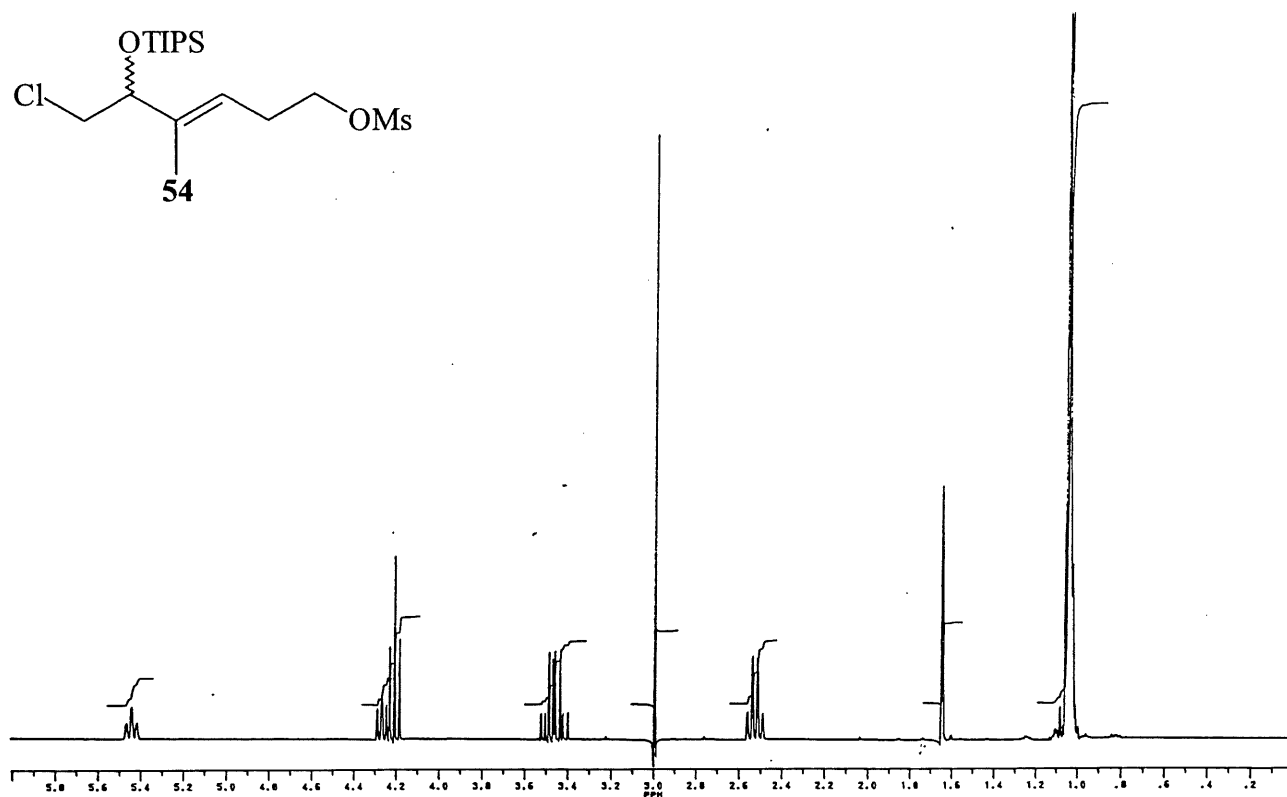
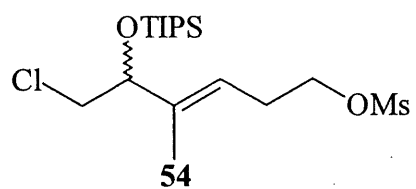




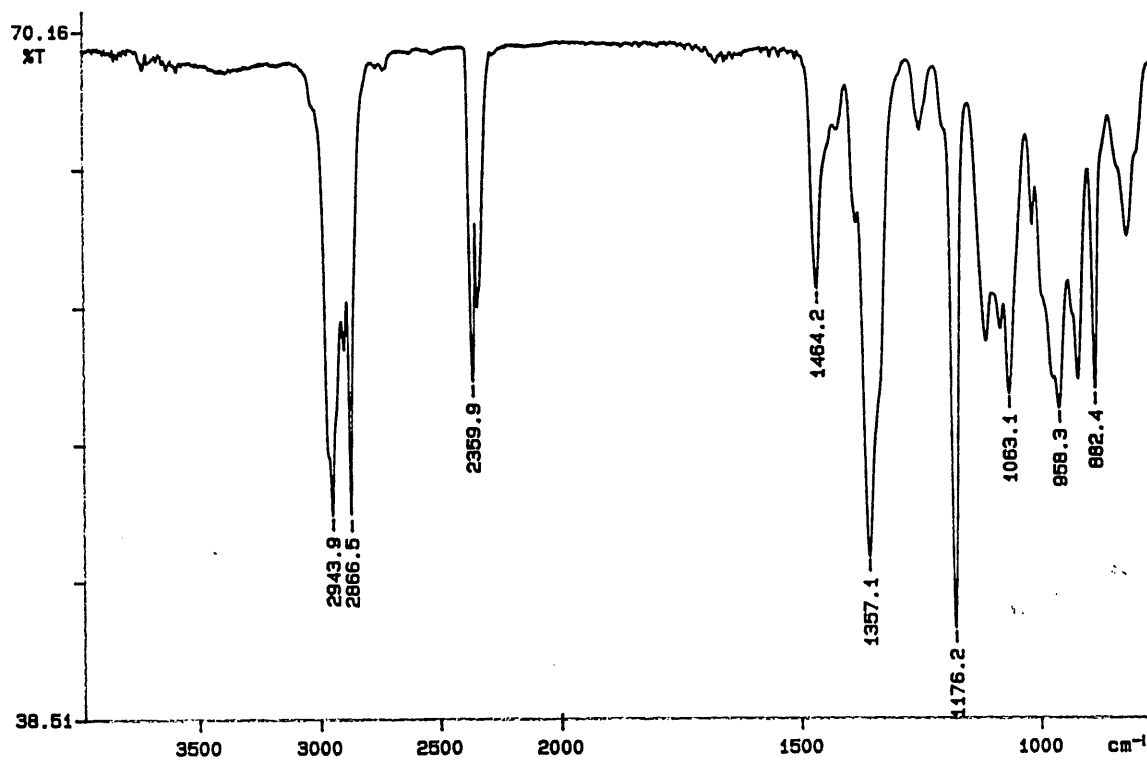
PERKIN ELMER

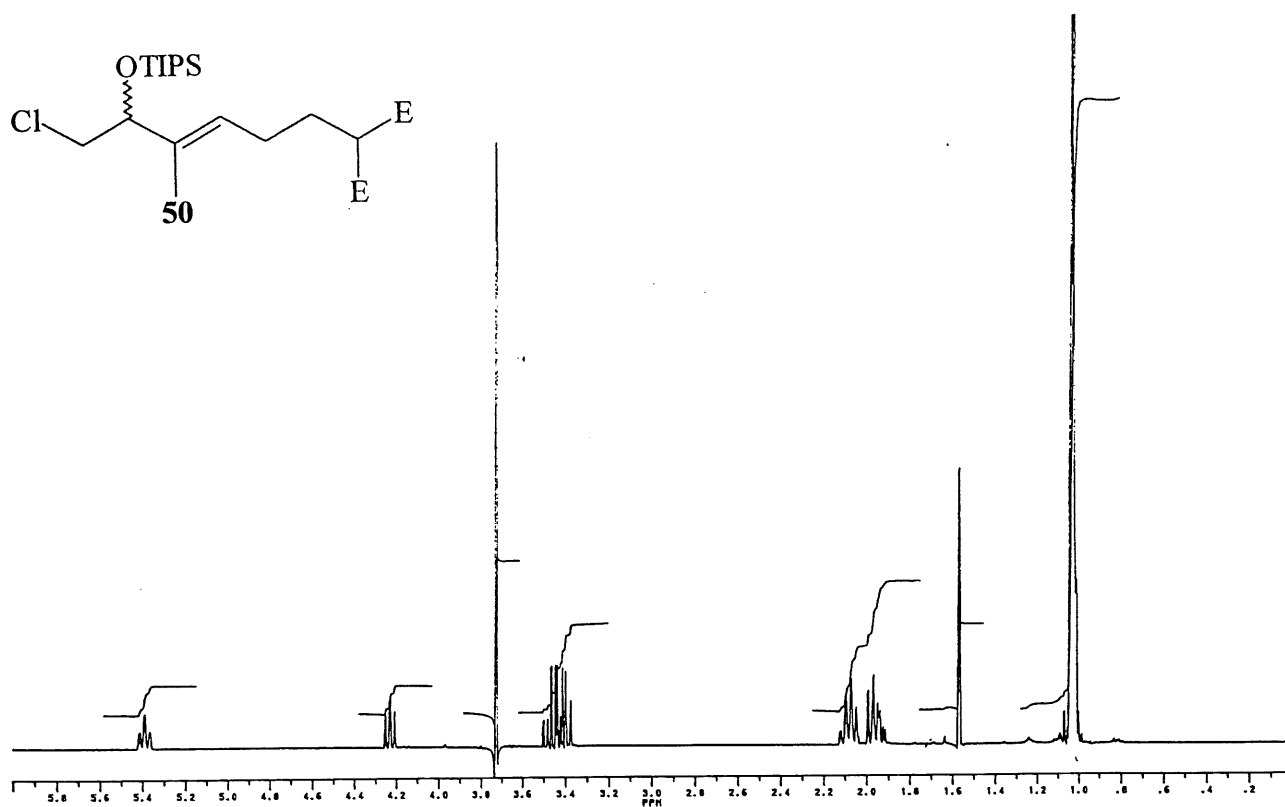




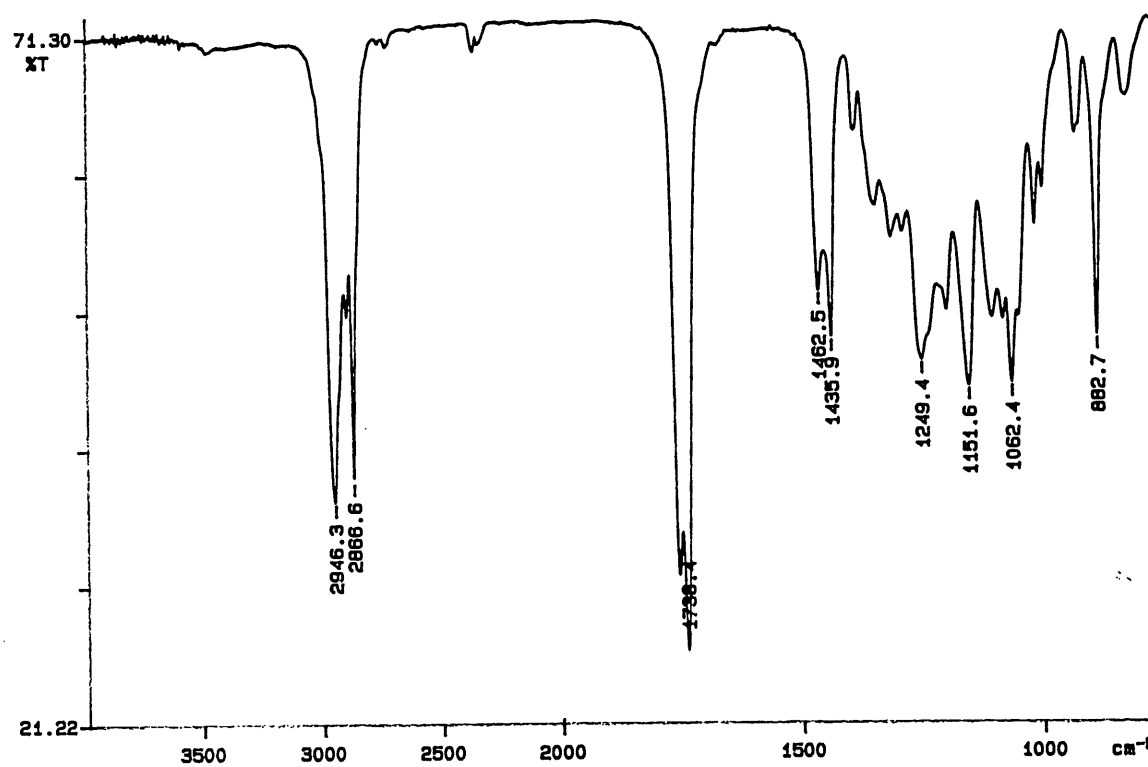


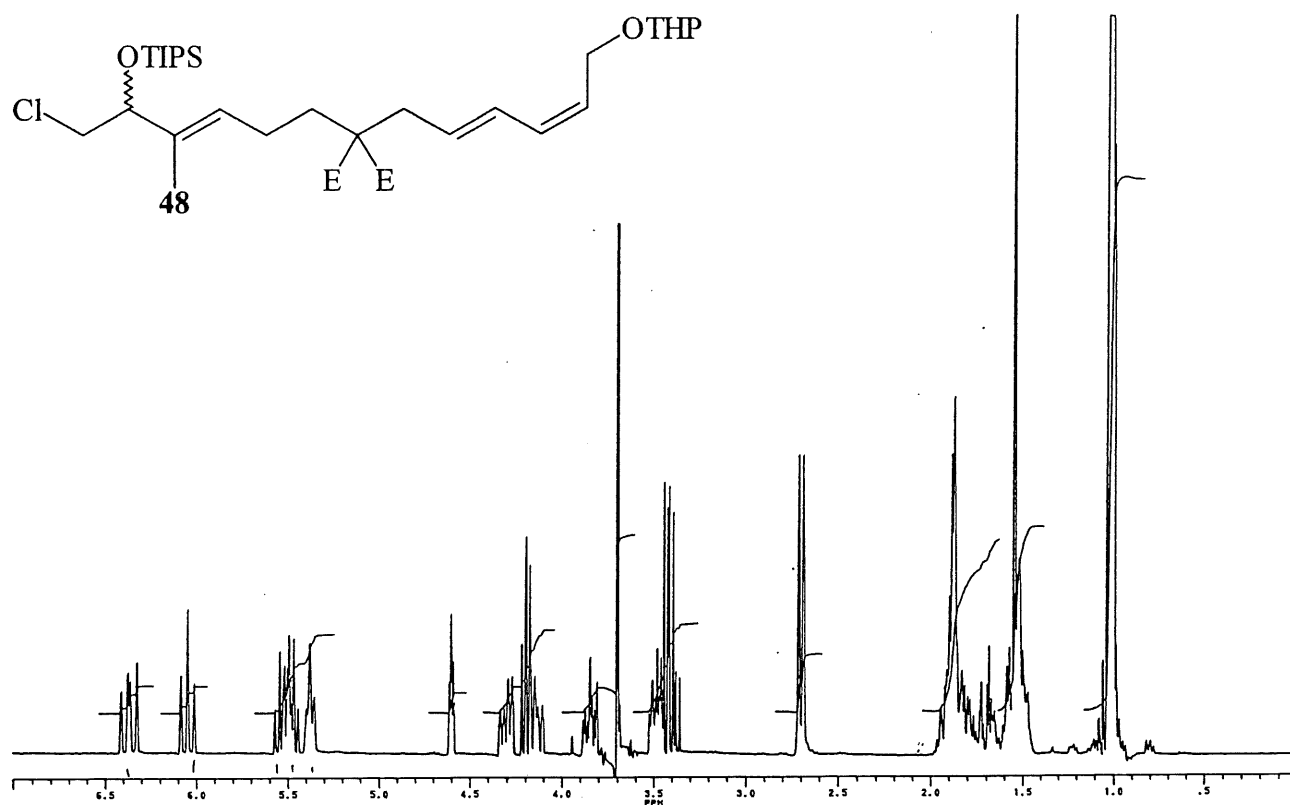
PERKIN ELMER



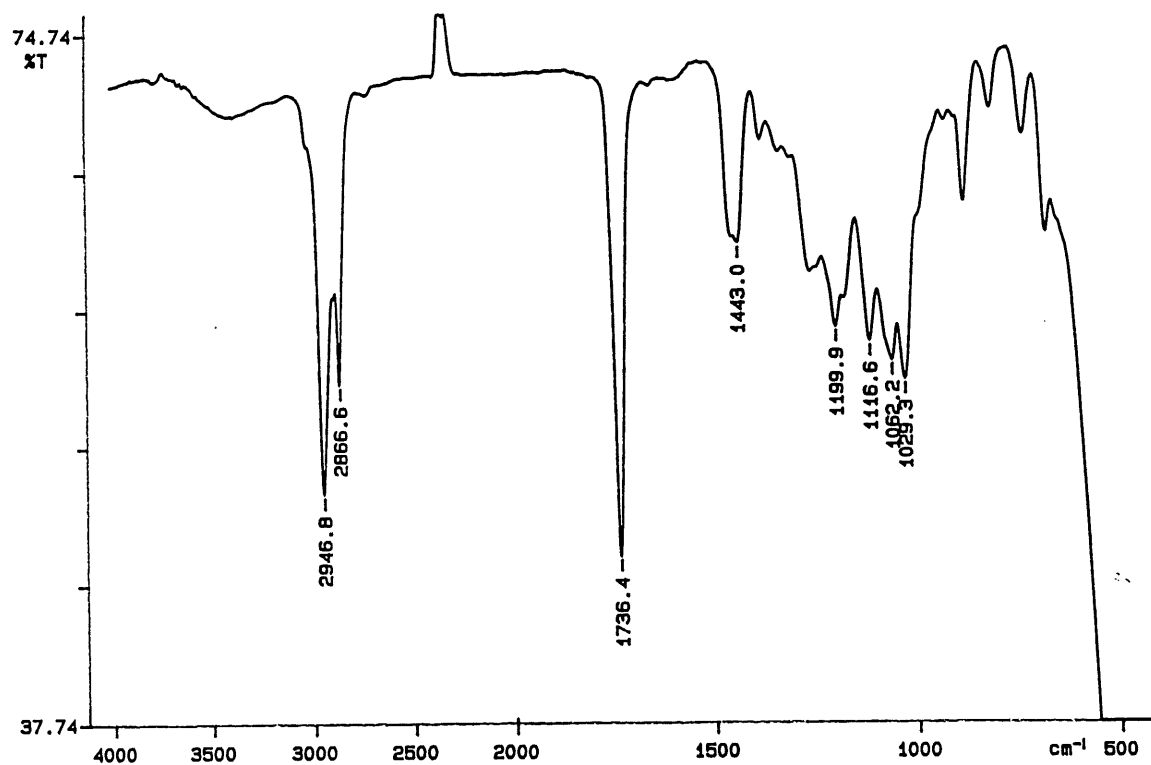


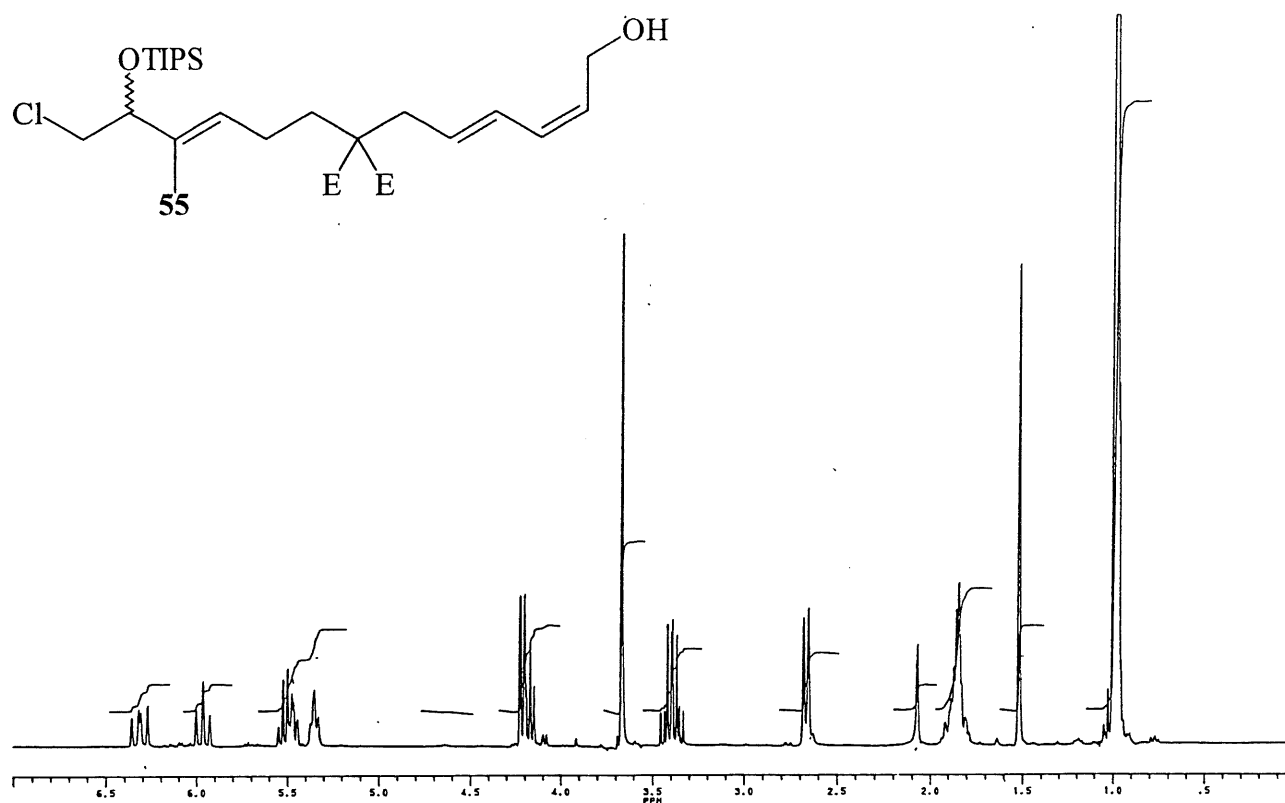
PERKIN ELMER



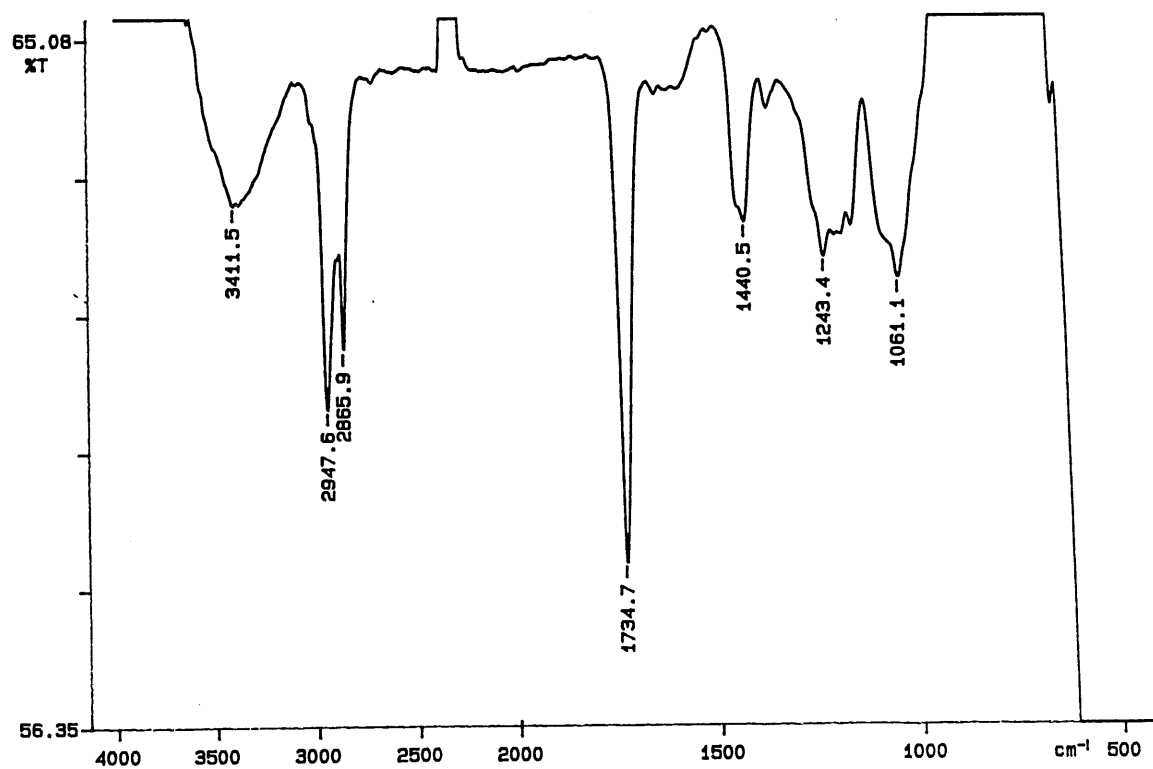


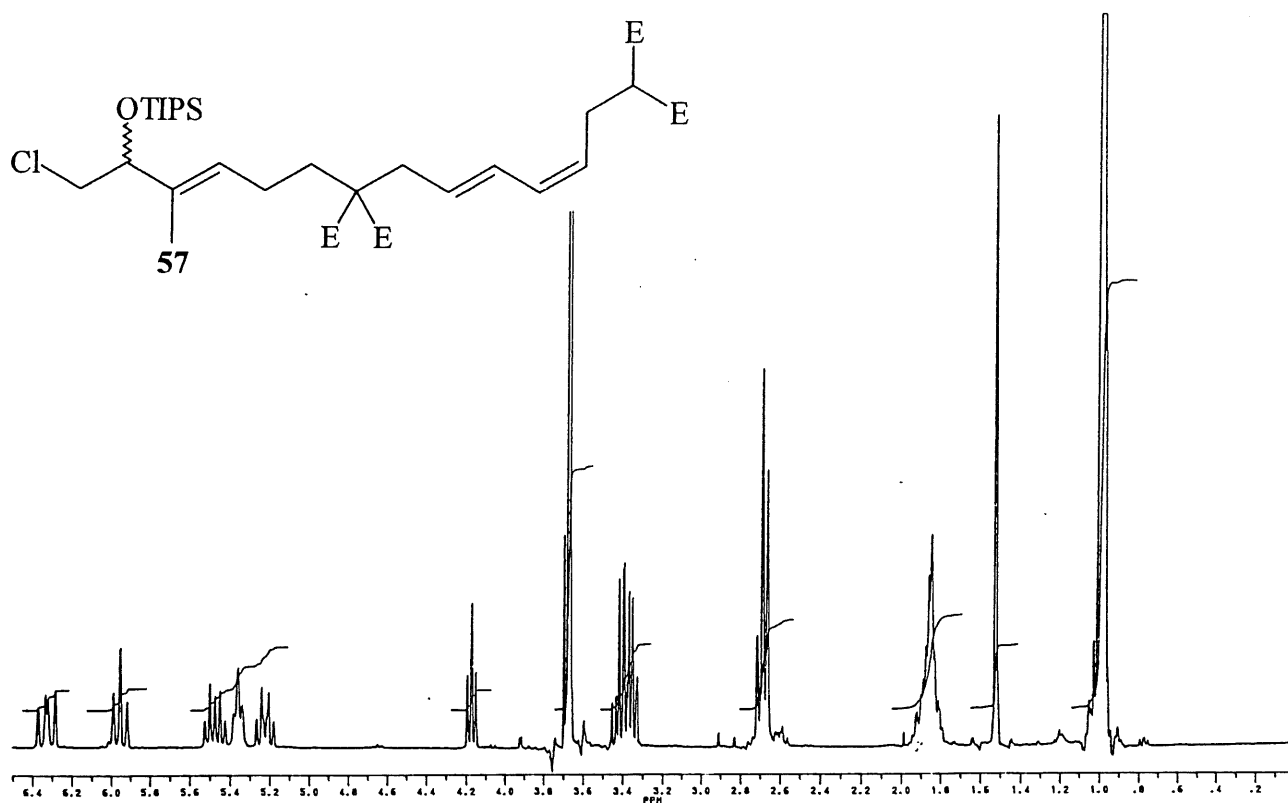
PERKIN ELMER



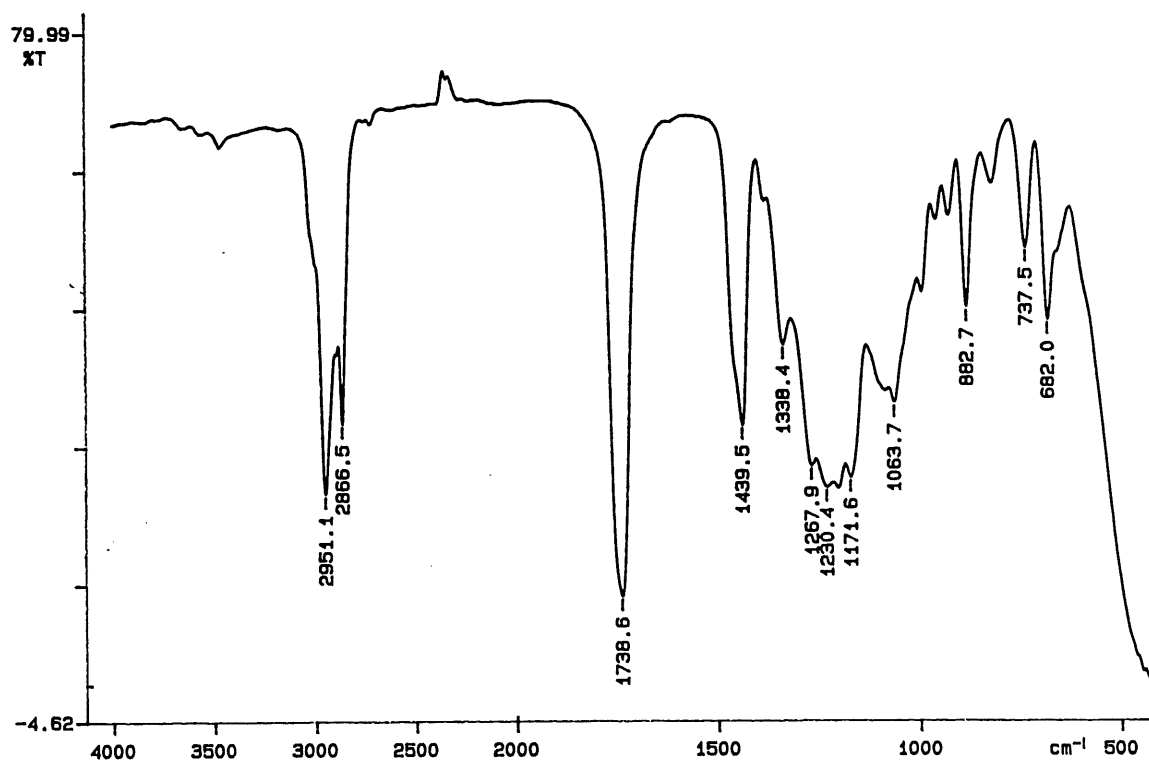


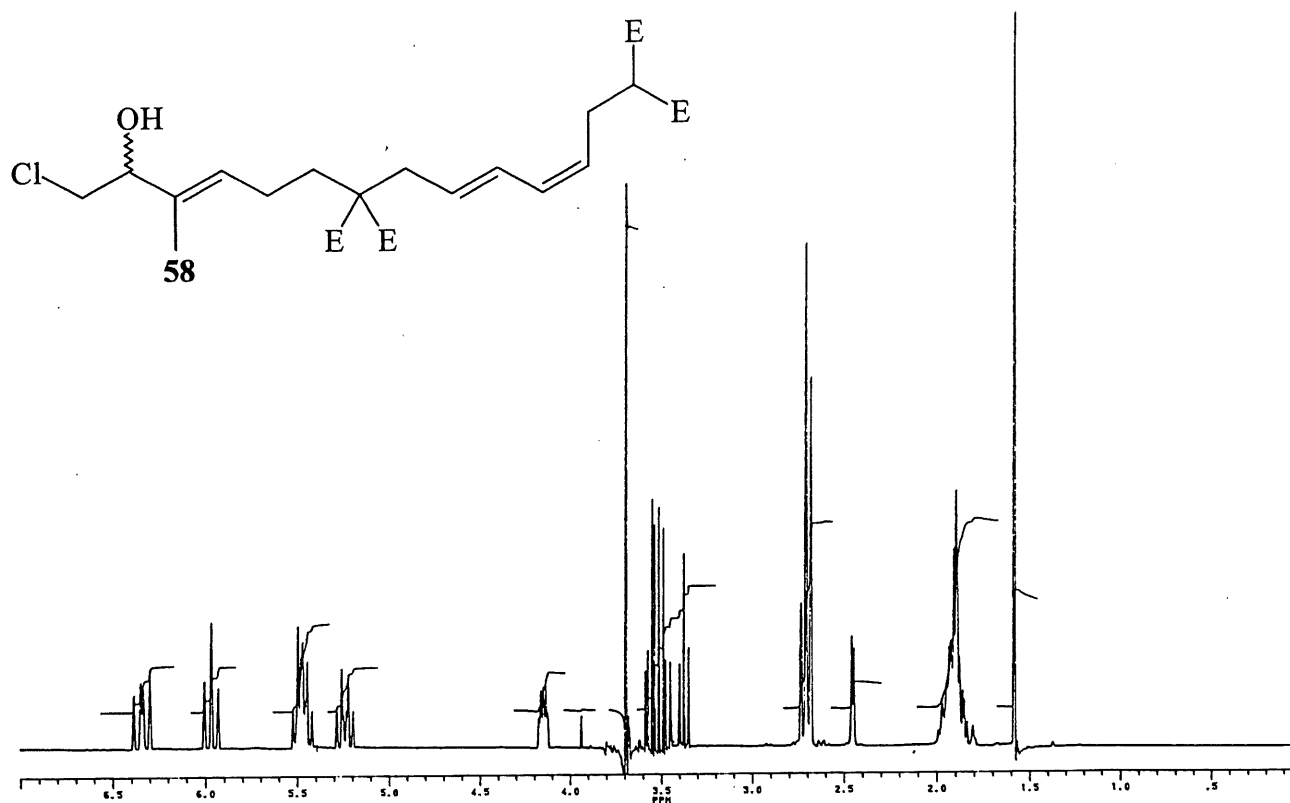
PERKIN ELMER



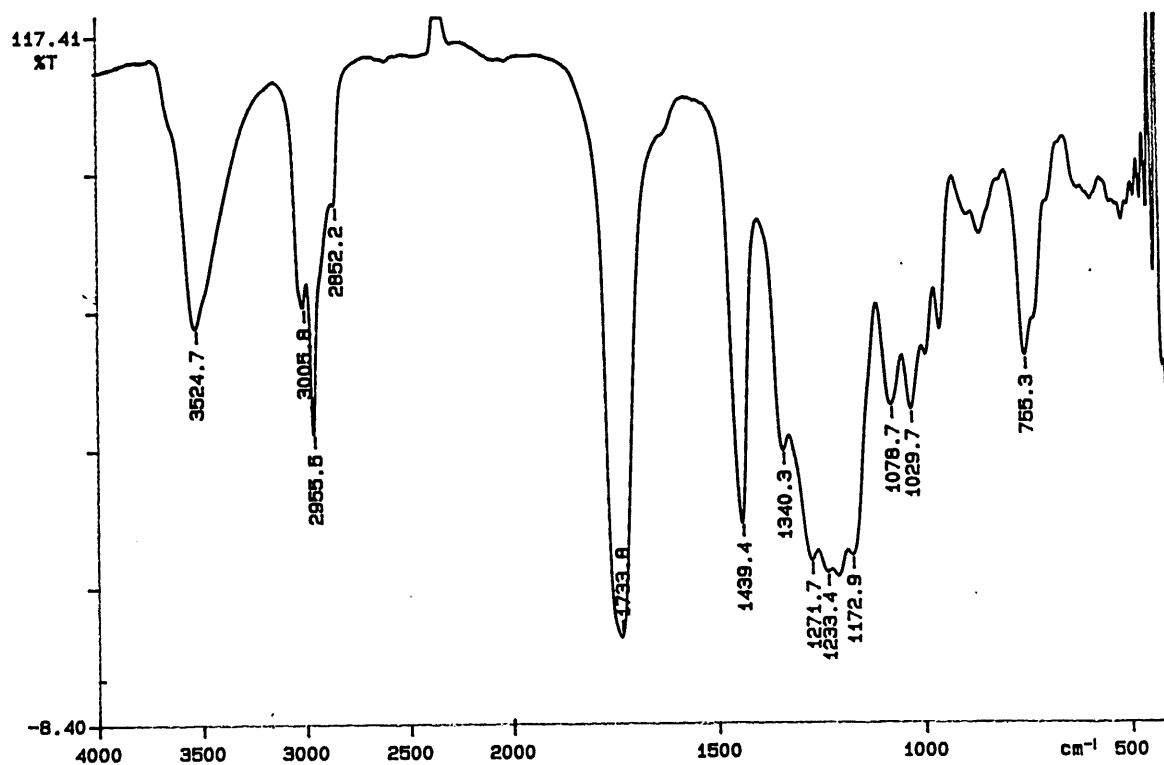


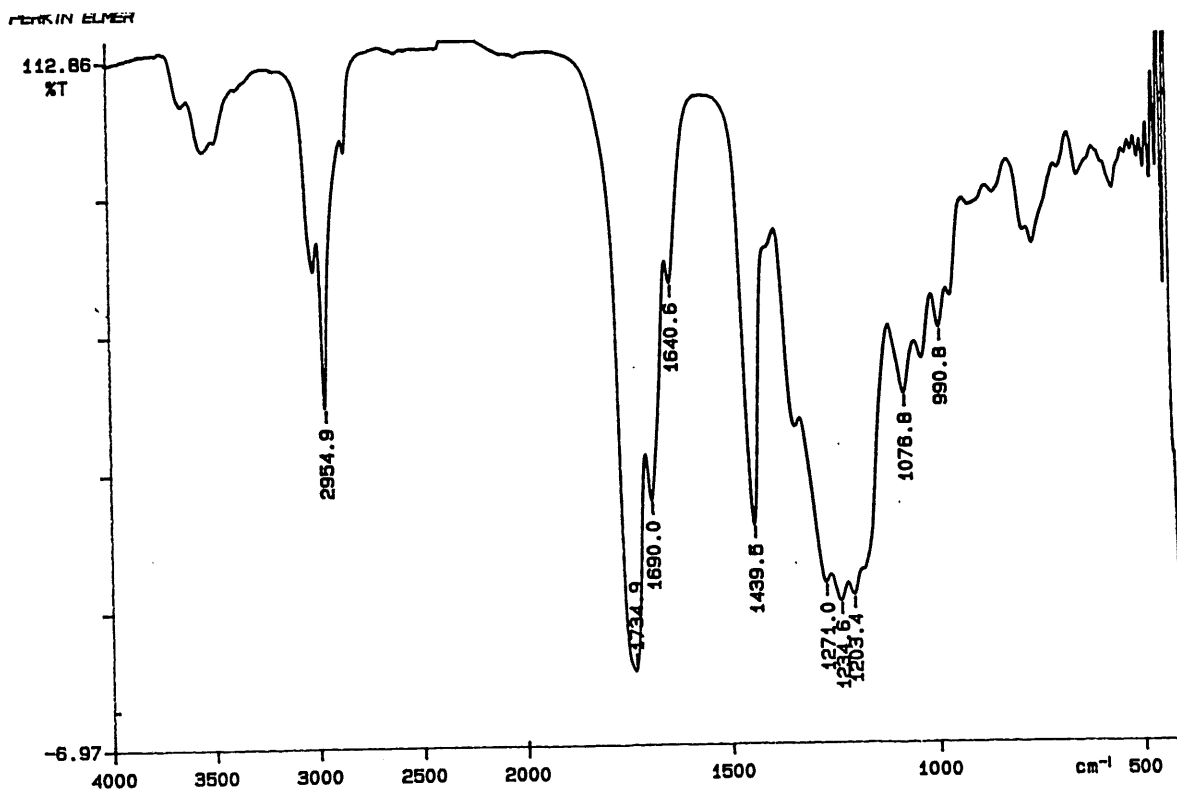
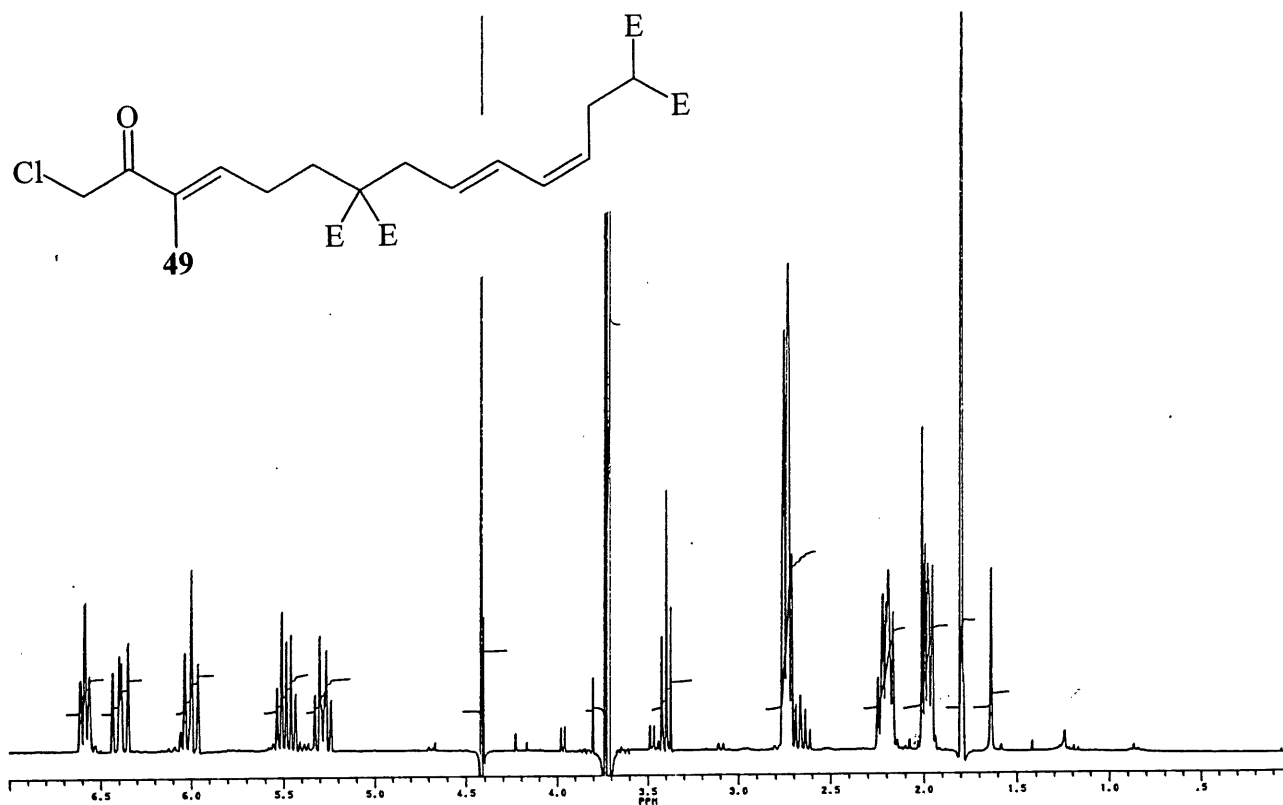
PERKIN ELMER

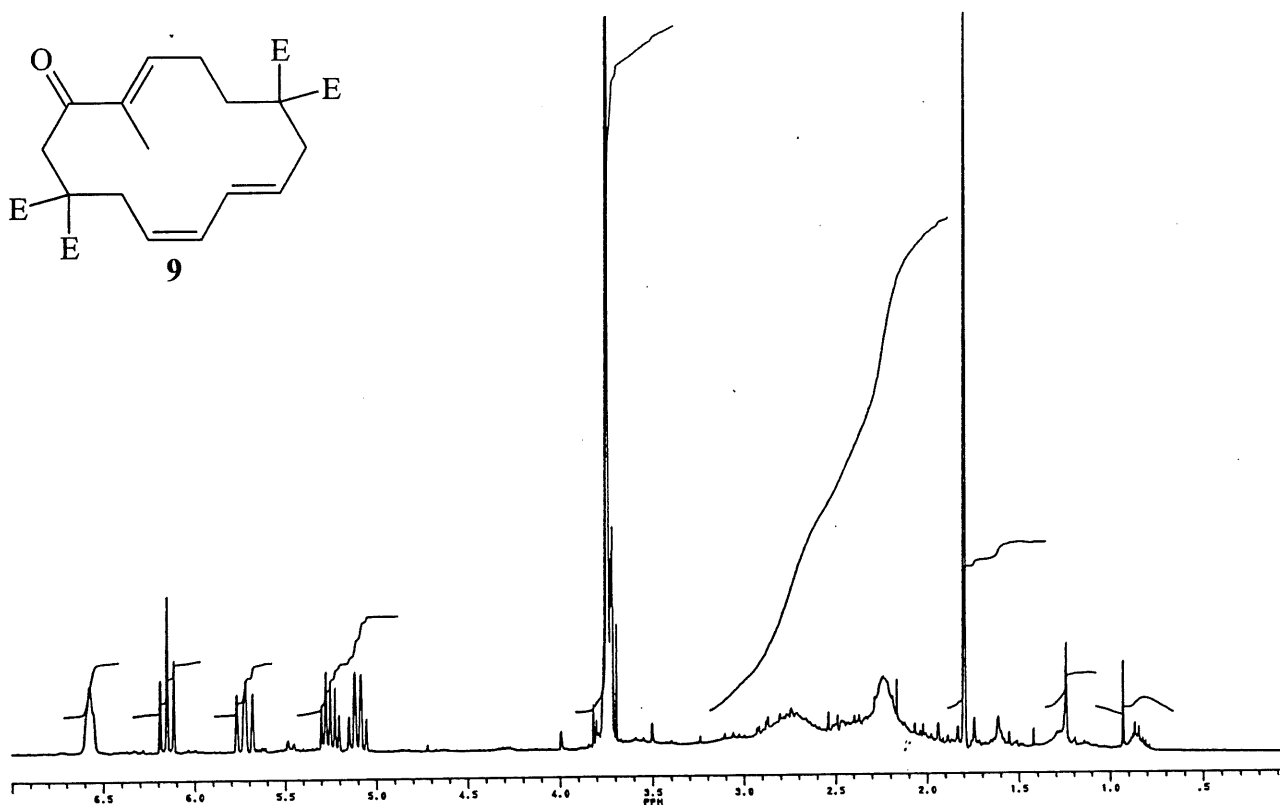
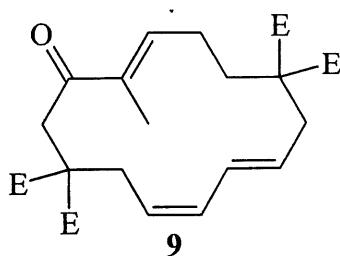




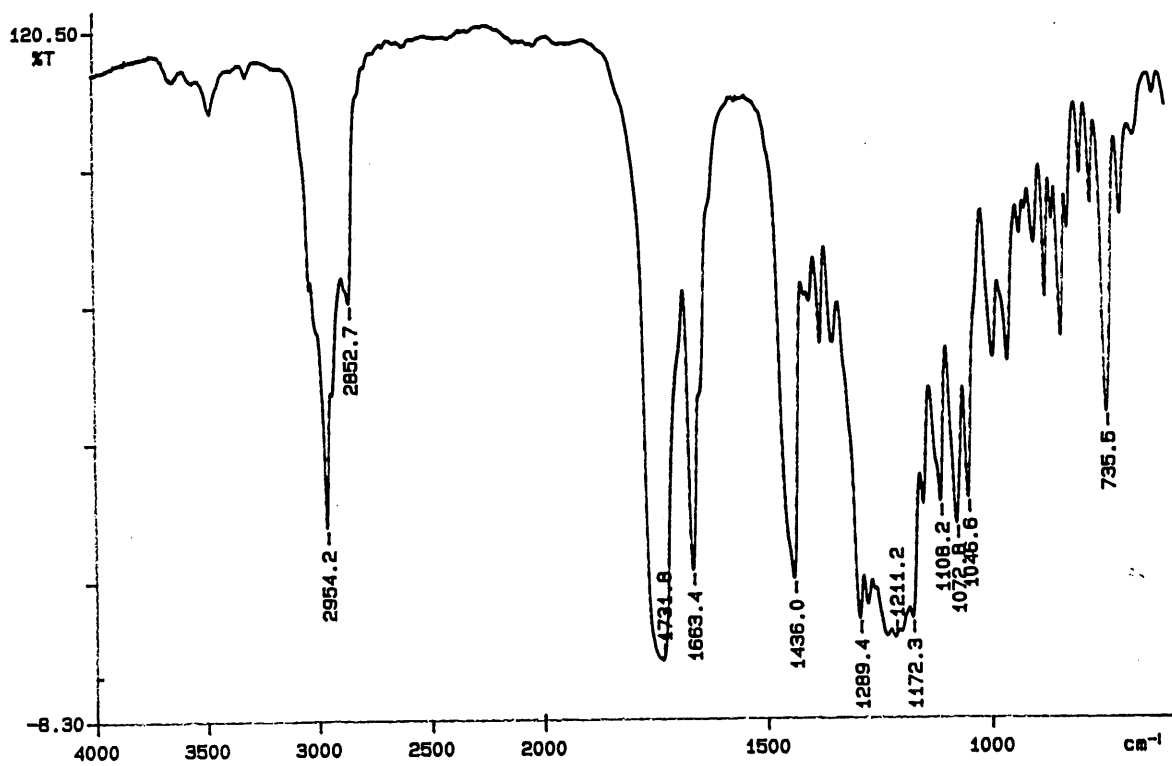
PERKIN ELMER



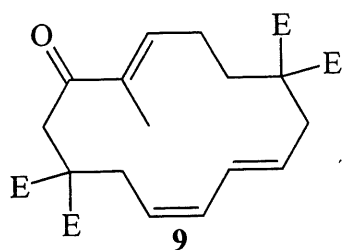




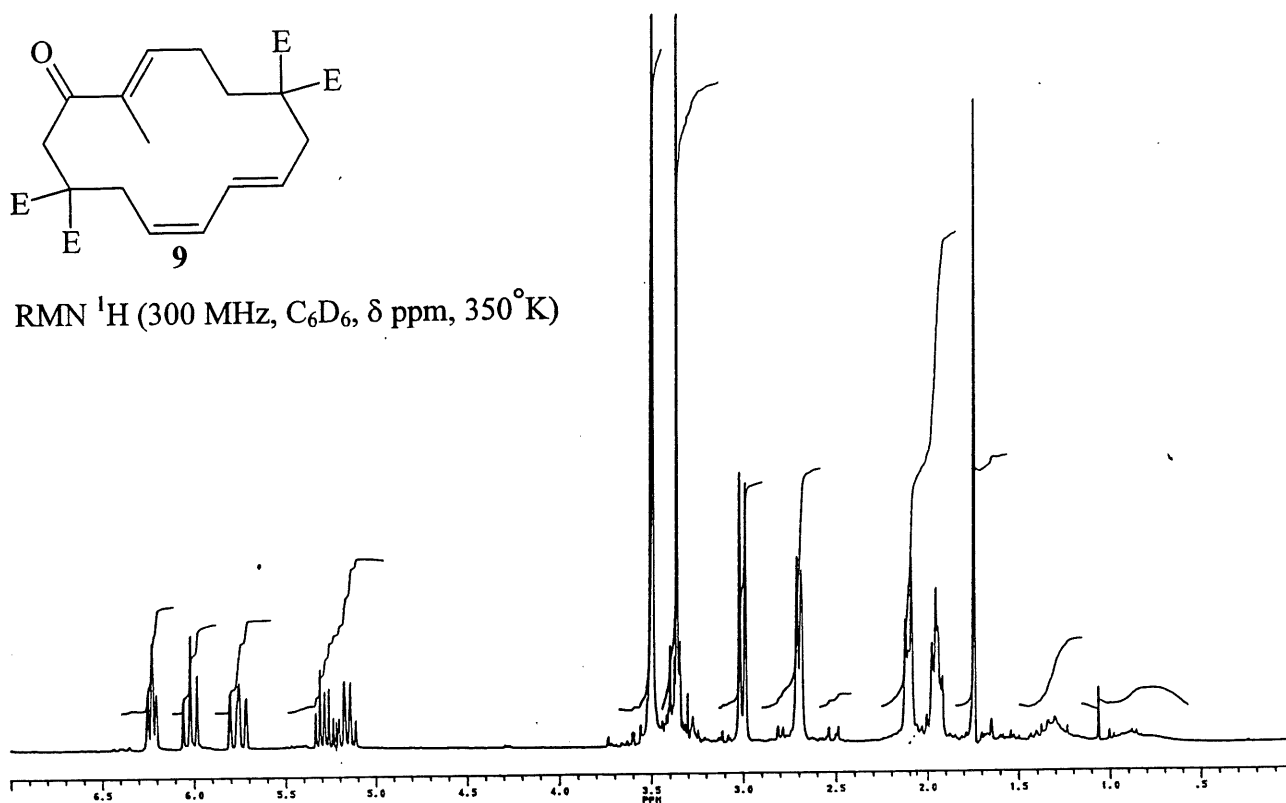
PERKIN ELMER

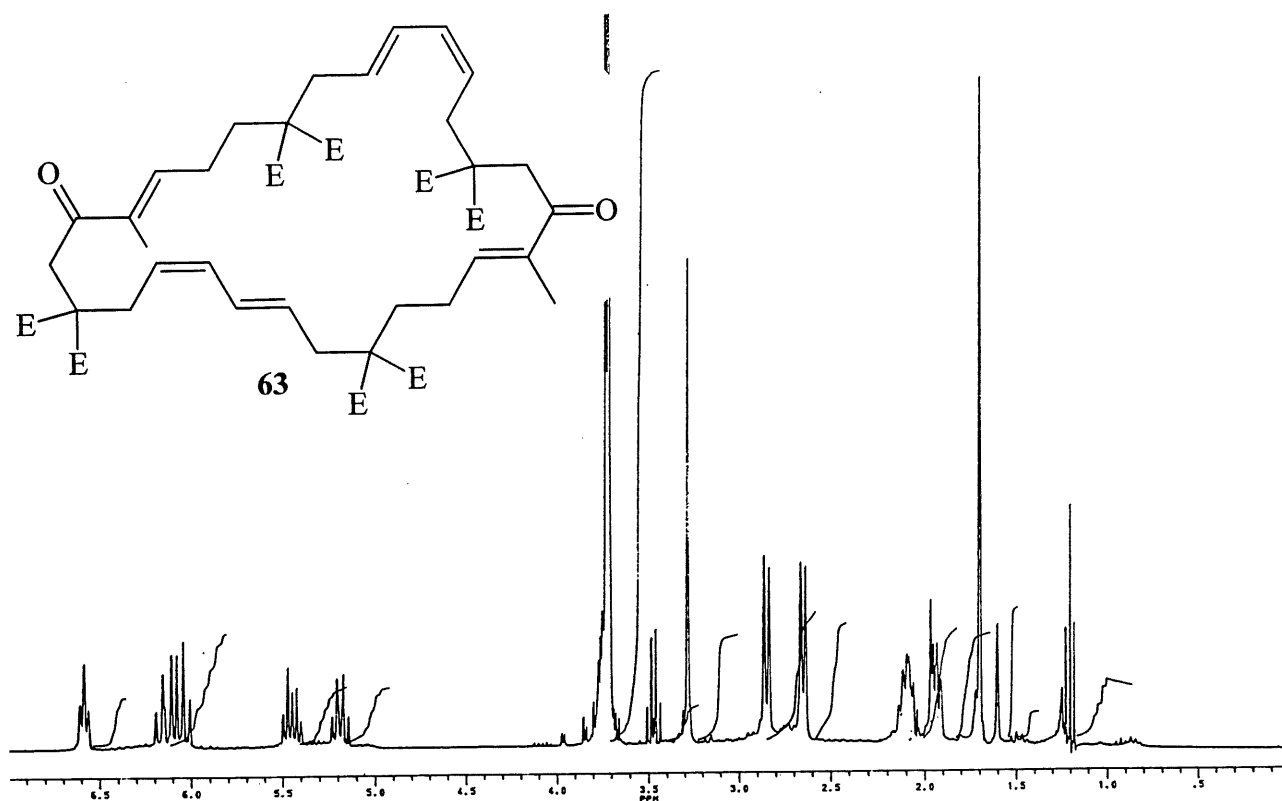




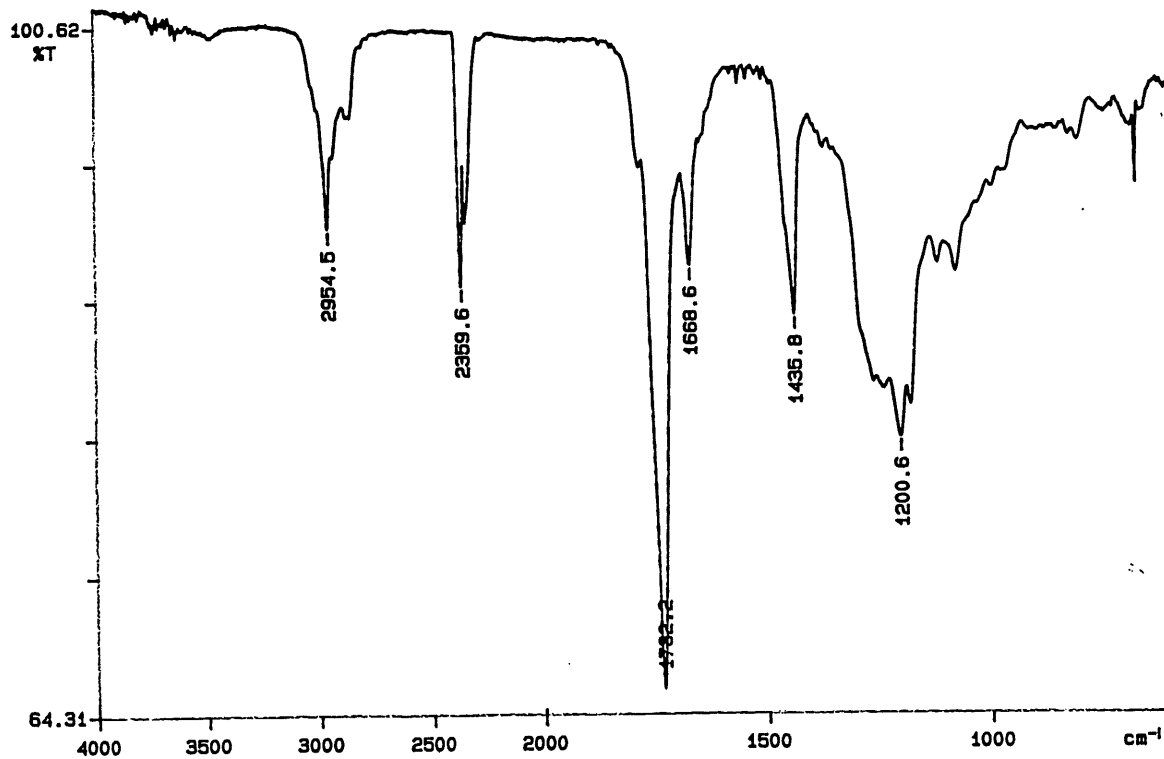


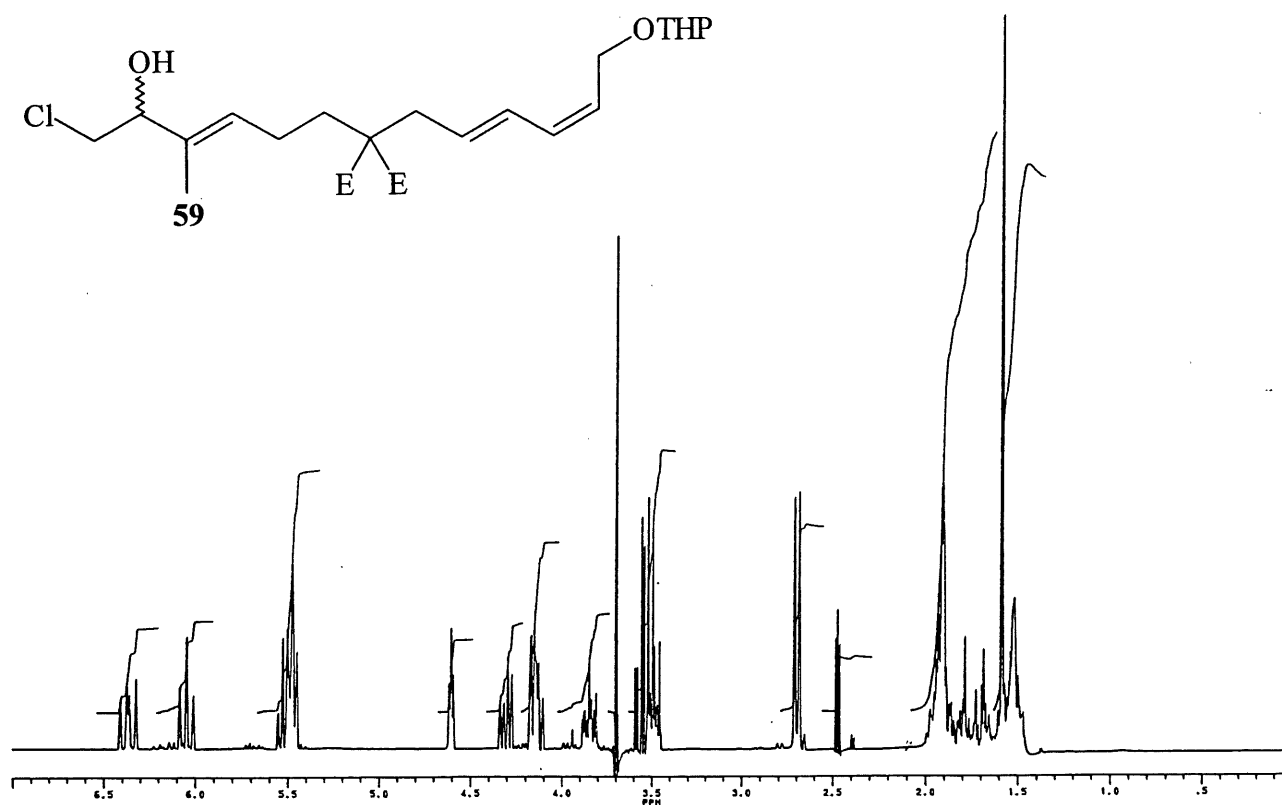
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$  ppm, 350°K)



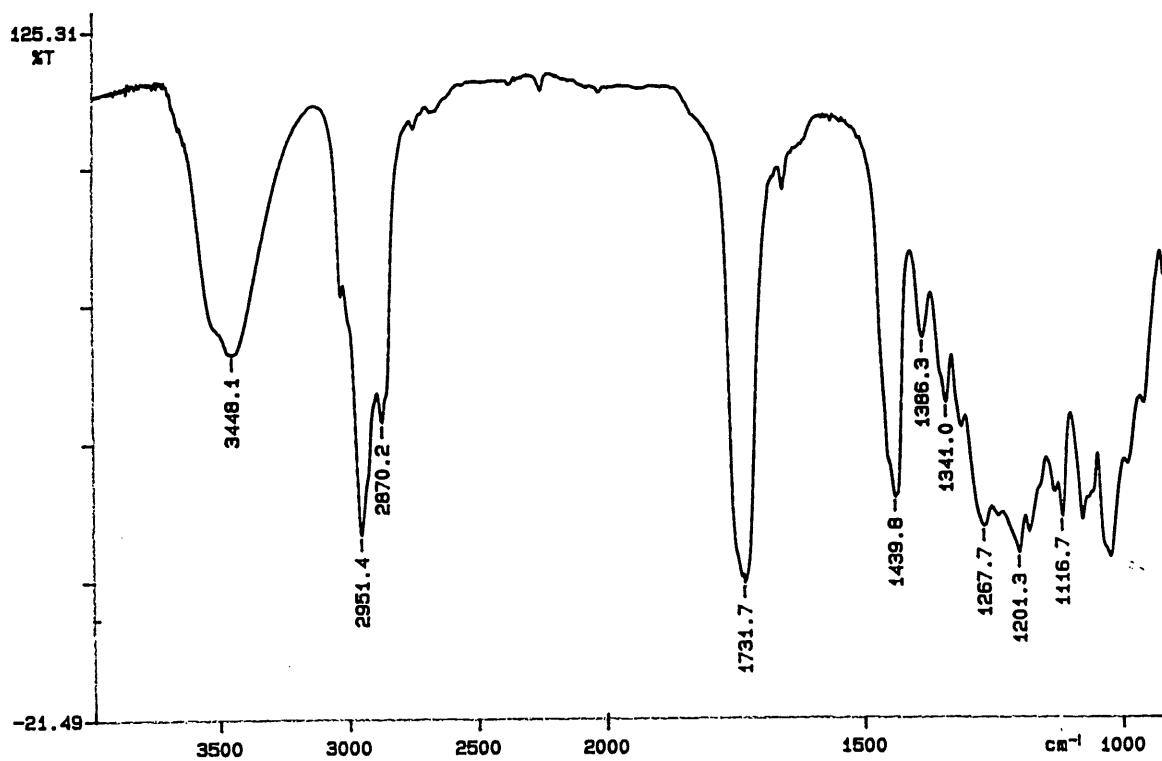


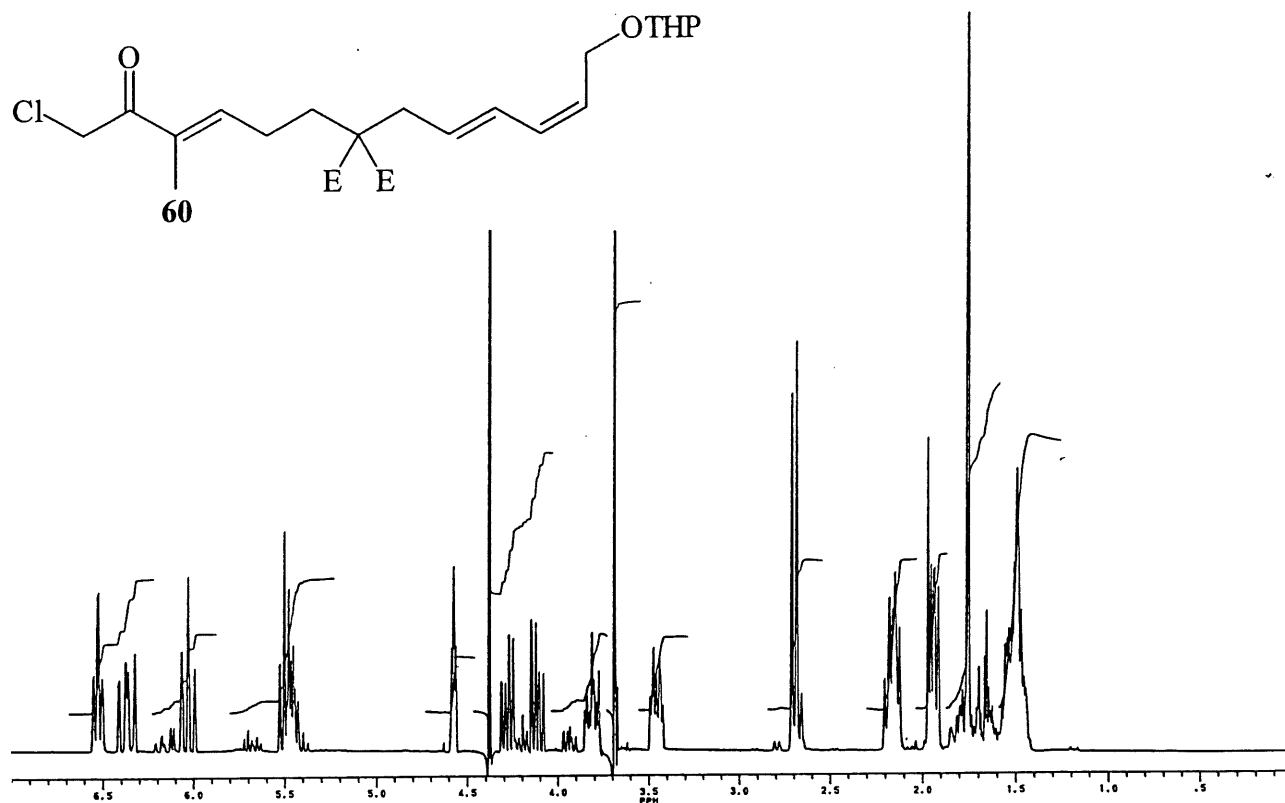
PERKIN ELMER



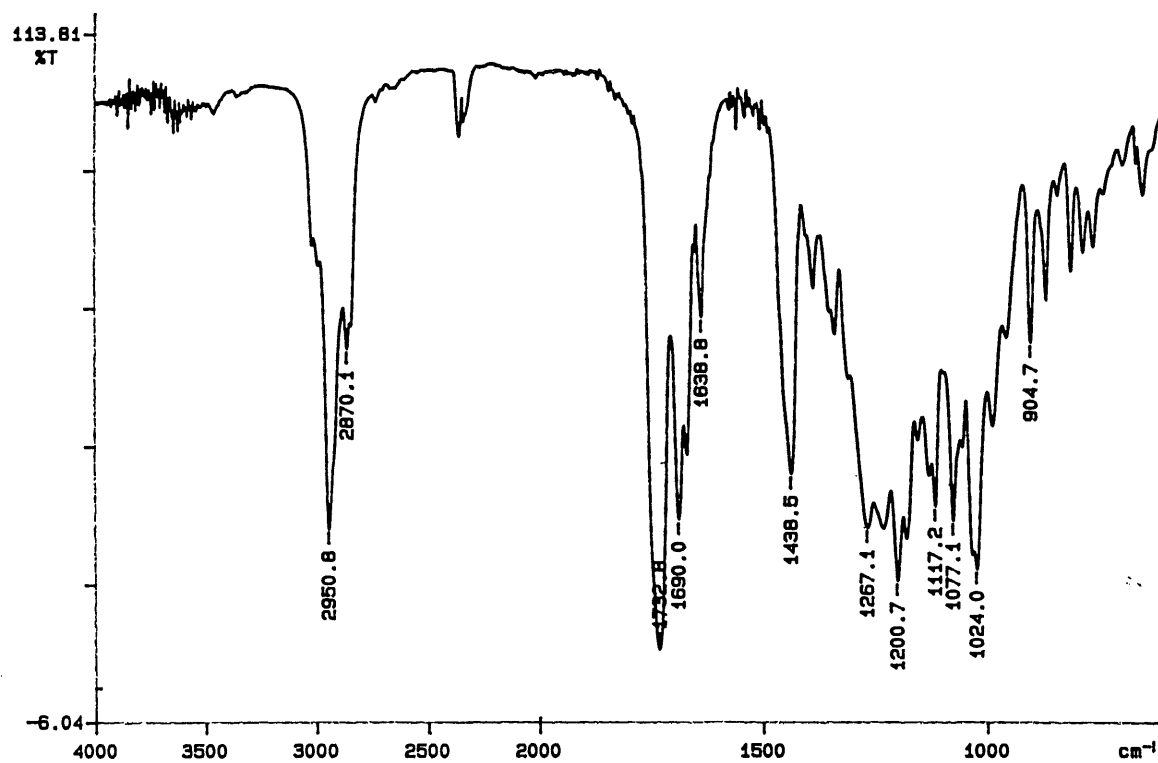


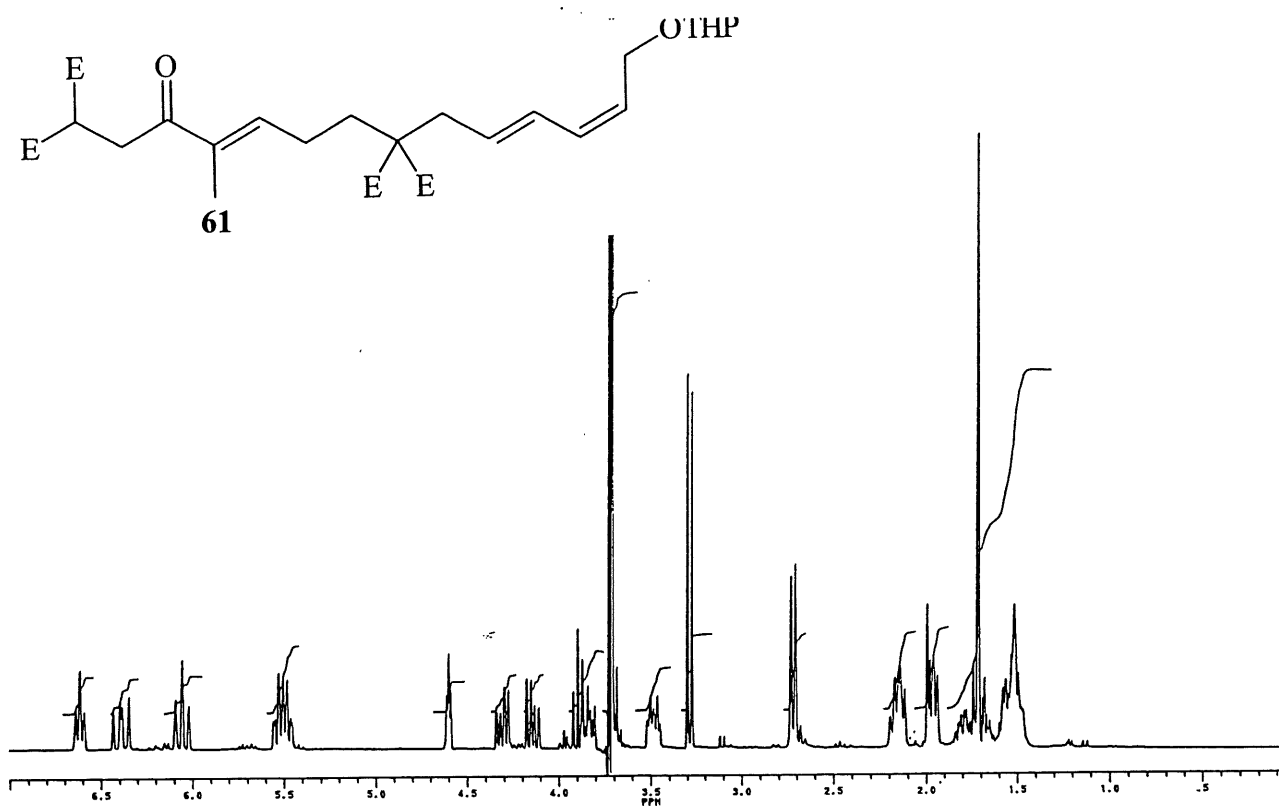
PERKIN ELMER



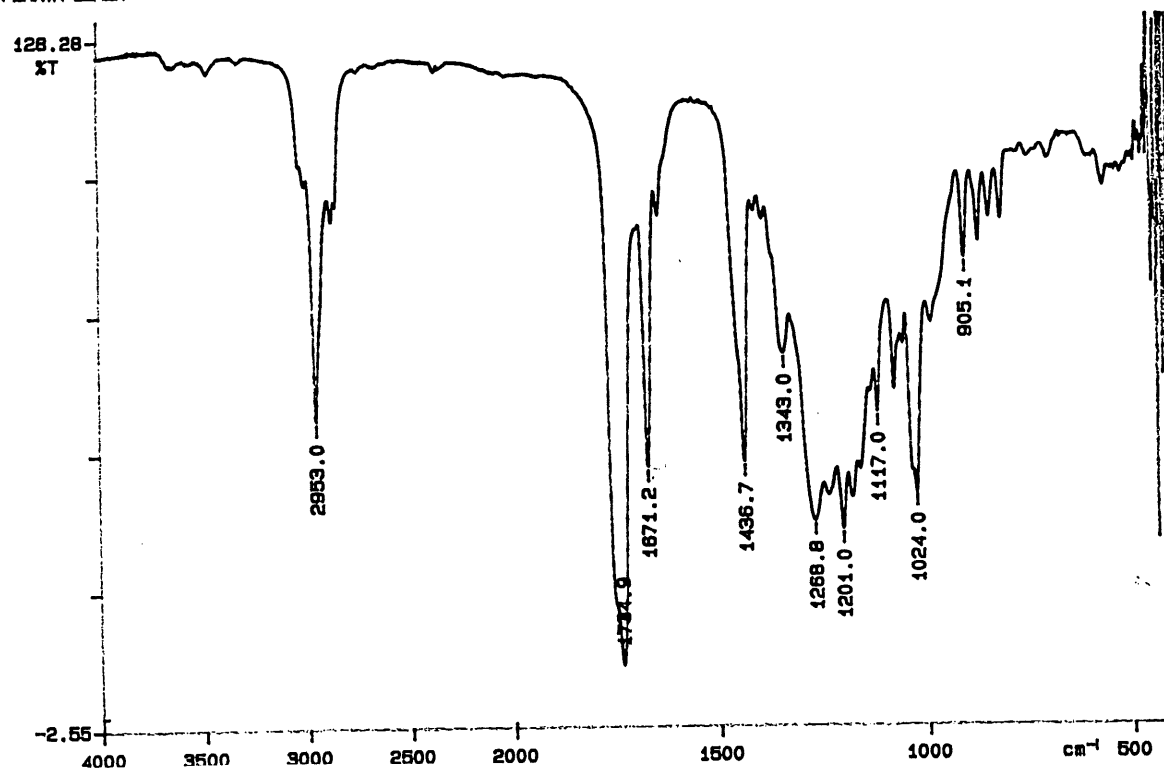


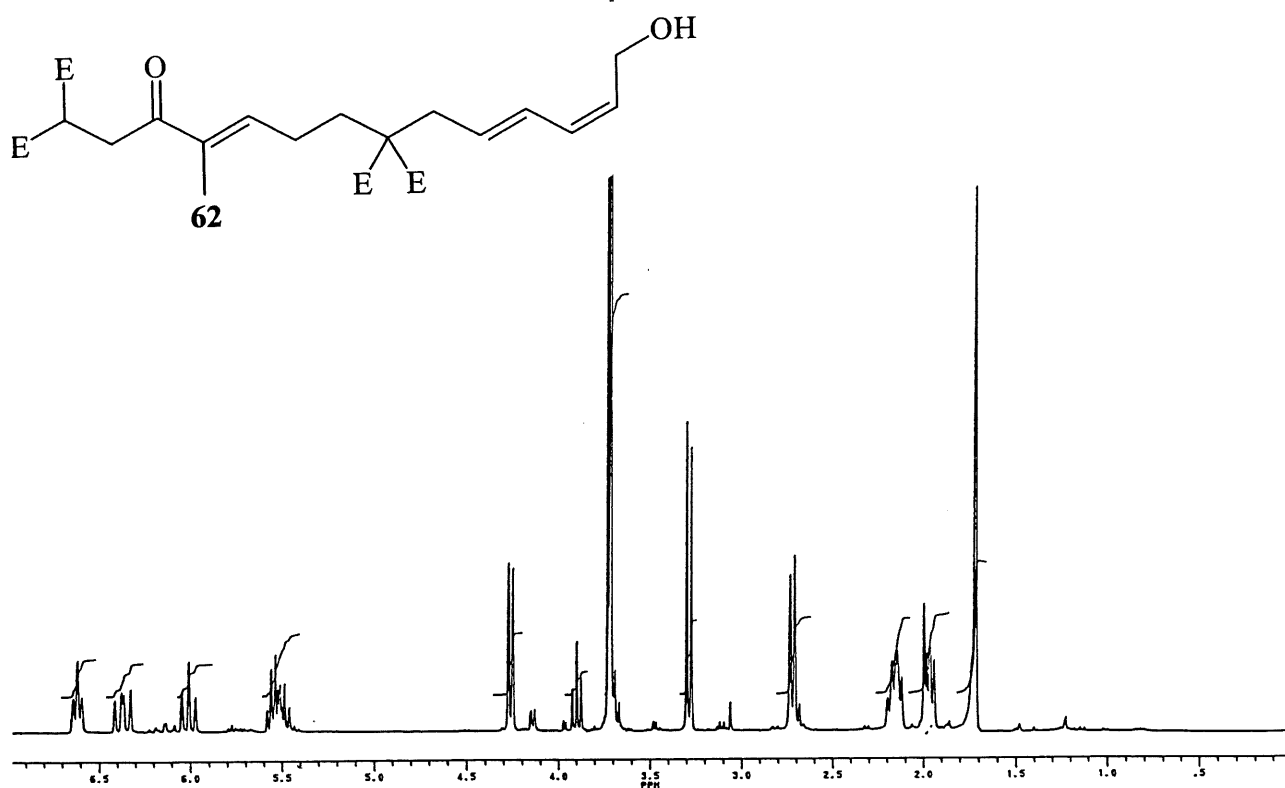
PERKIN ELMER



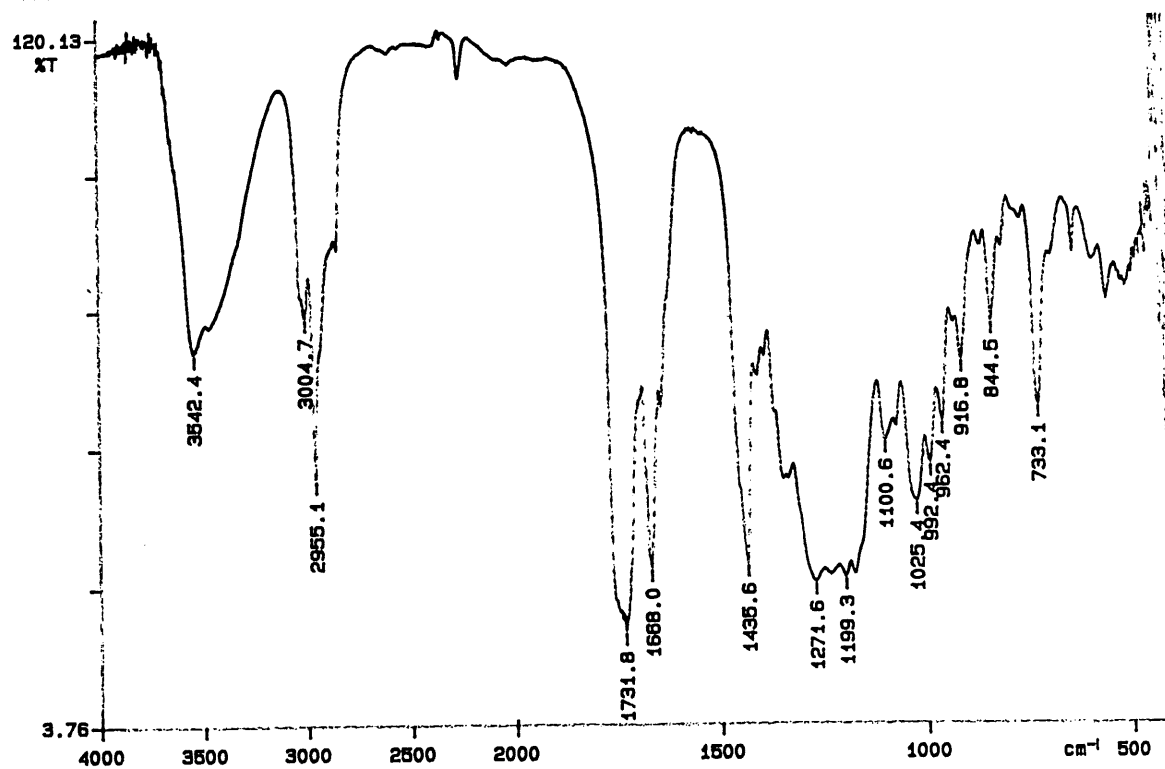


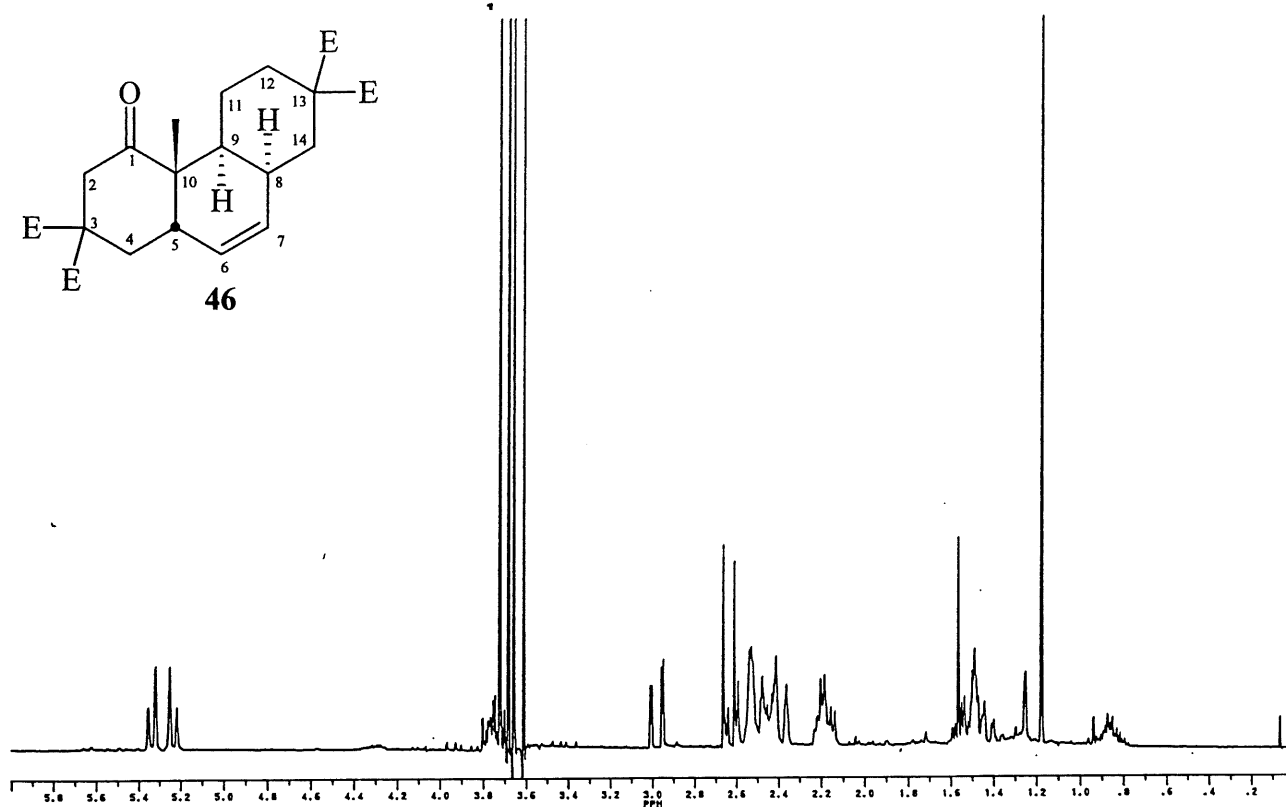
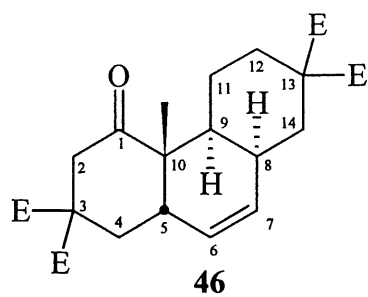
PERKIN ELMER



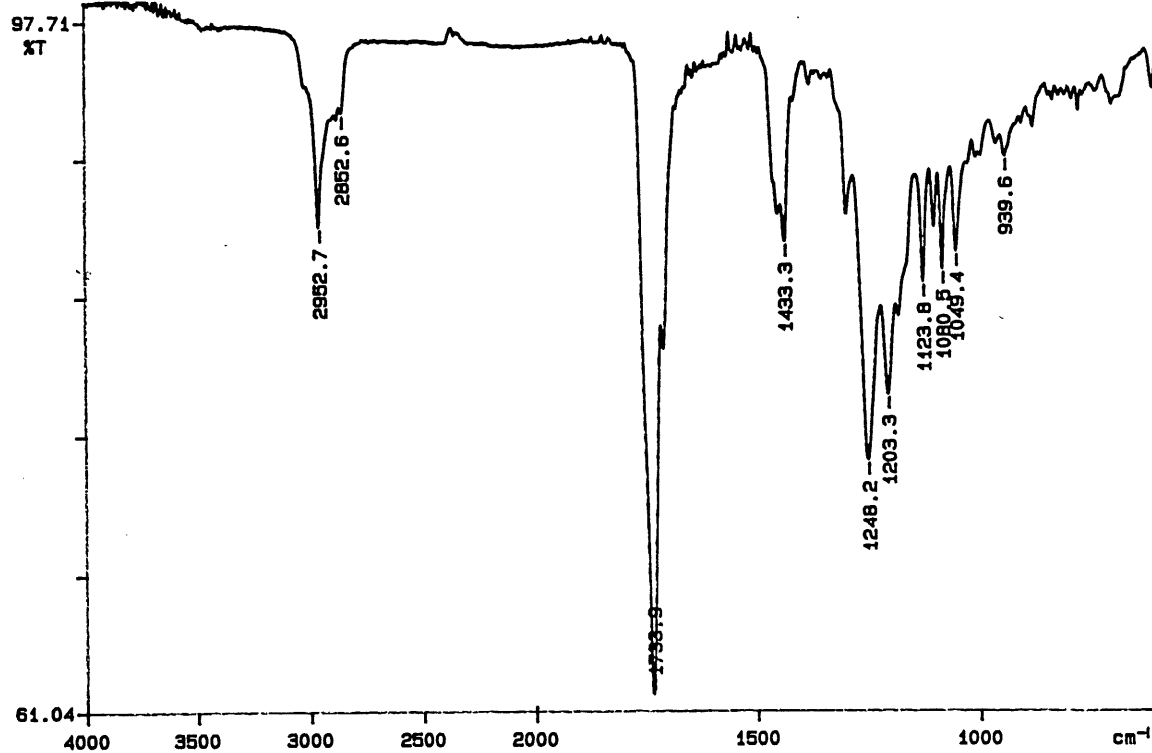


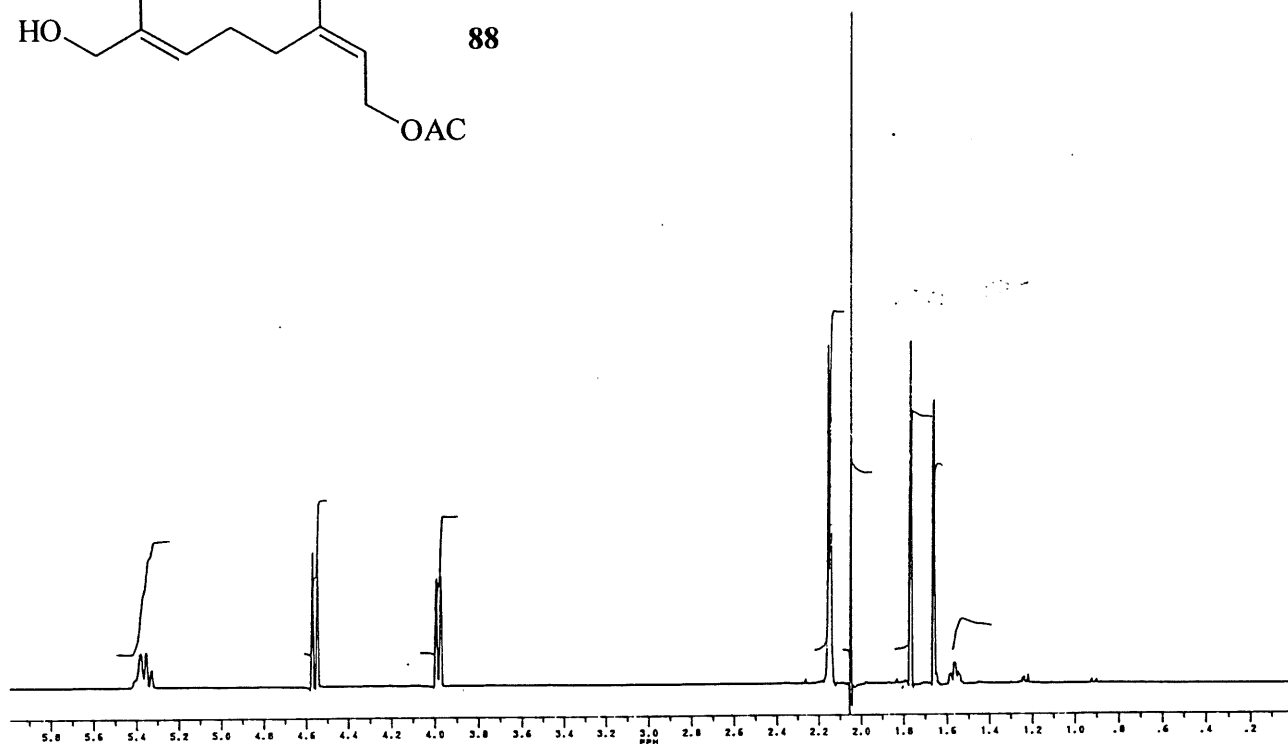
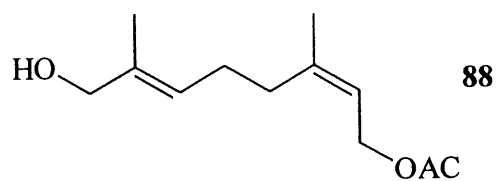
PERKIN ELMER



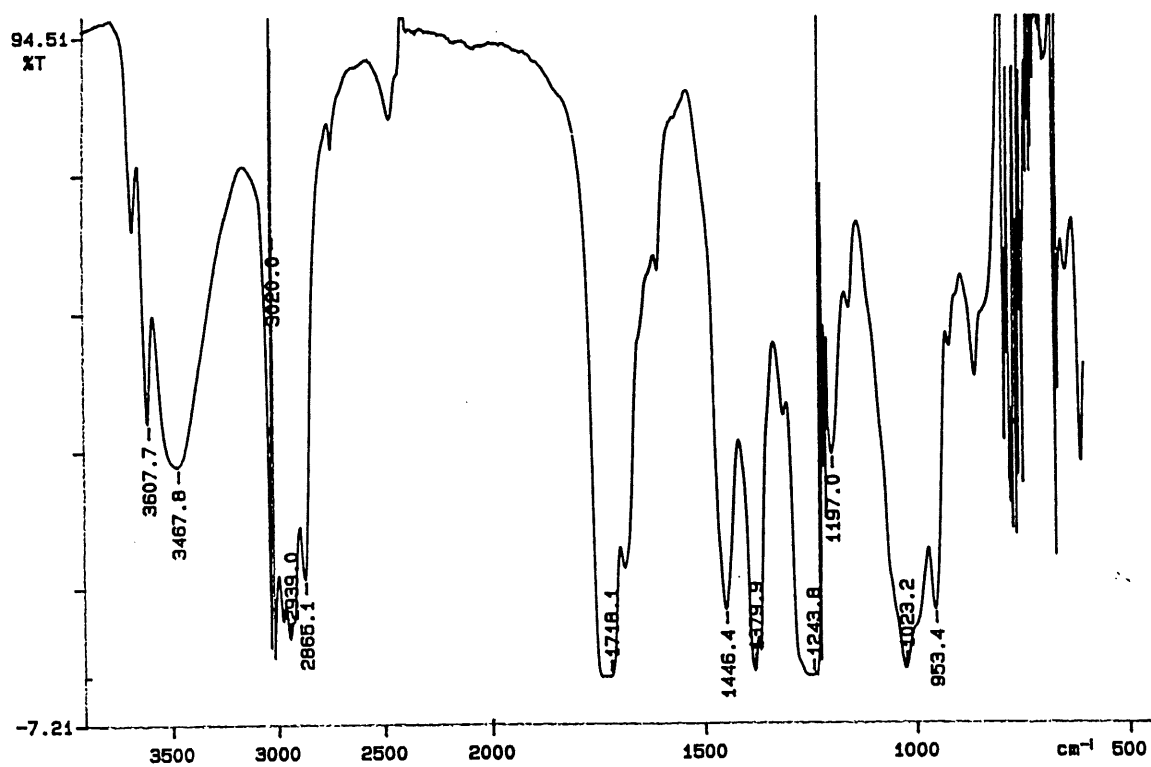


PERKIN ELMER

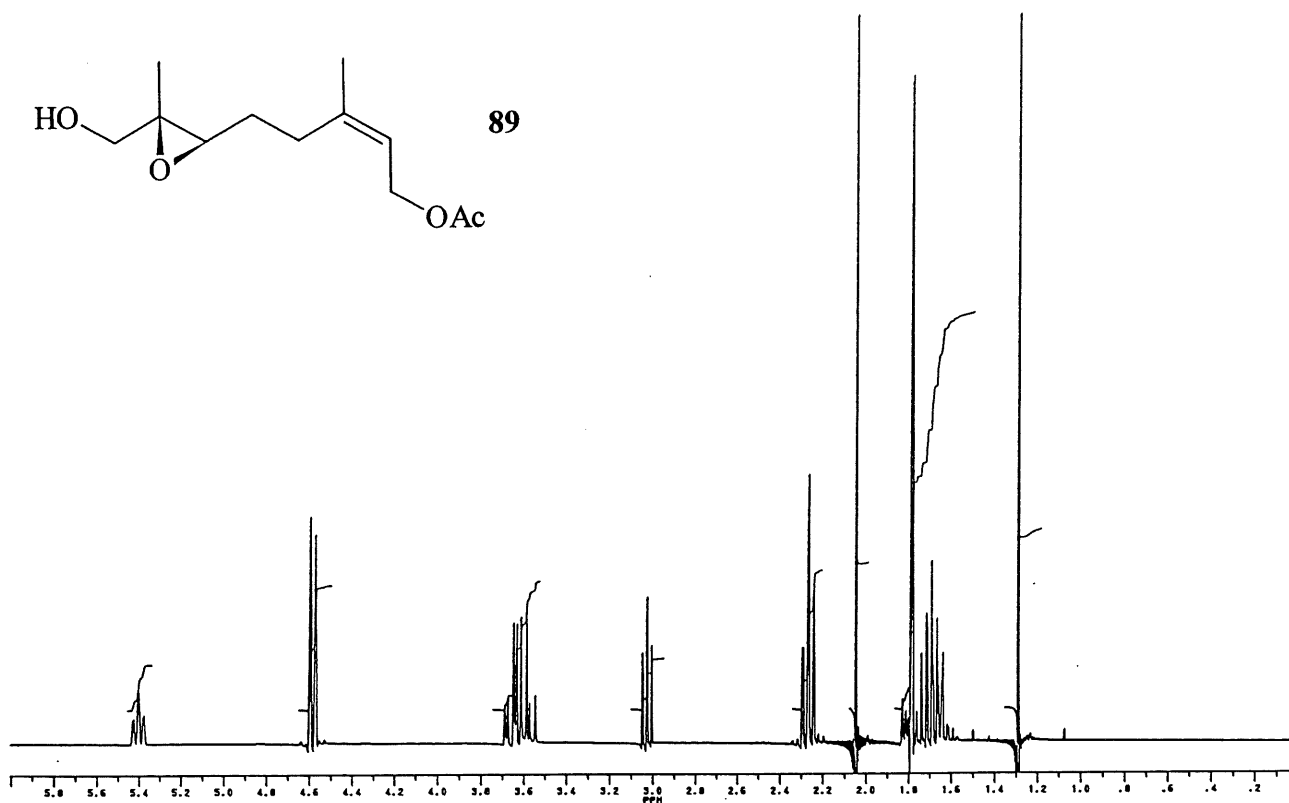




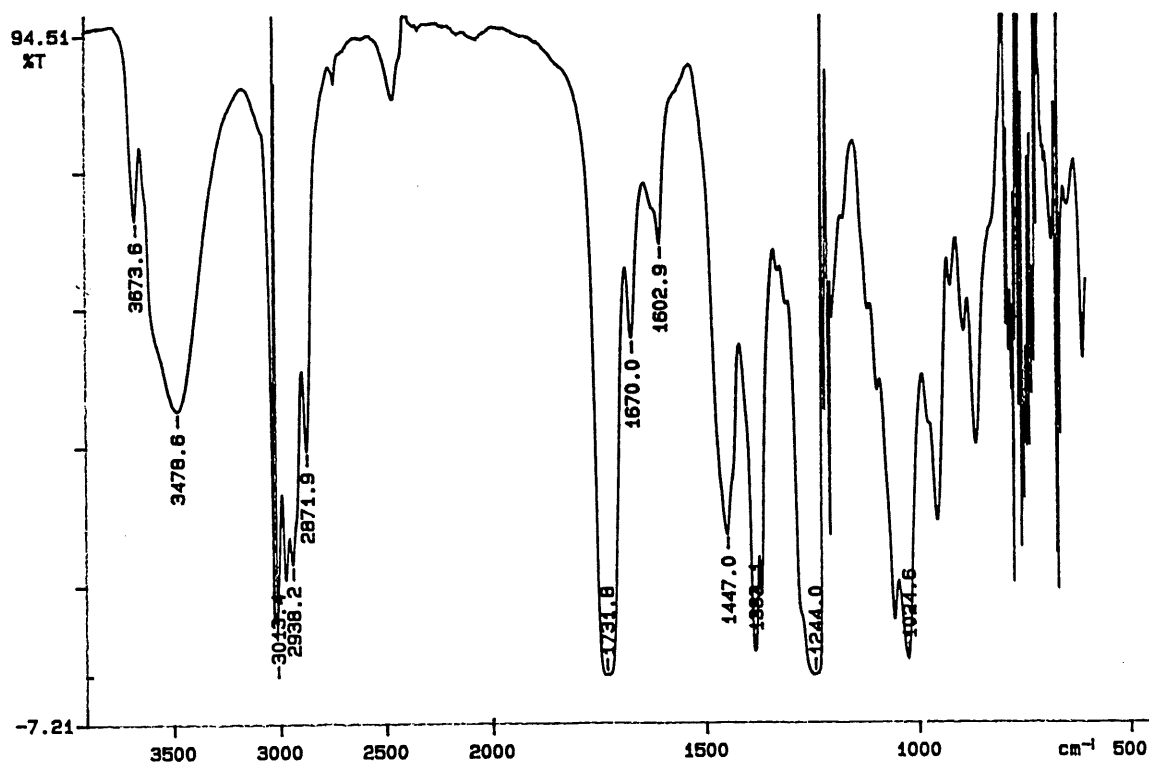
PERKIN ELMER

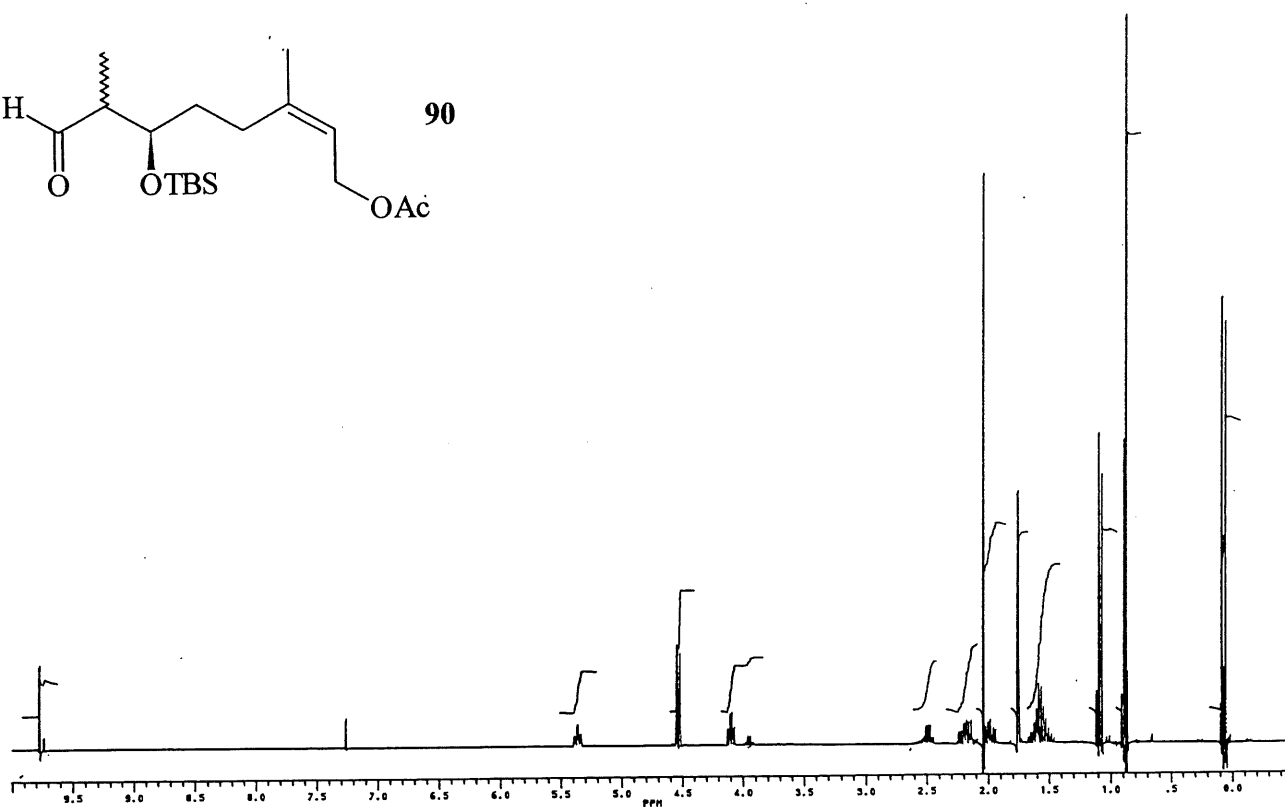
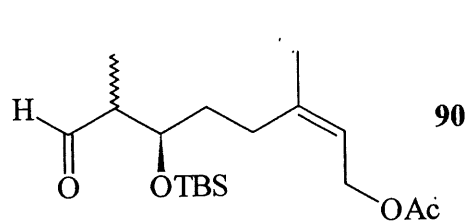




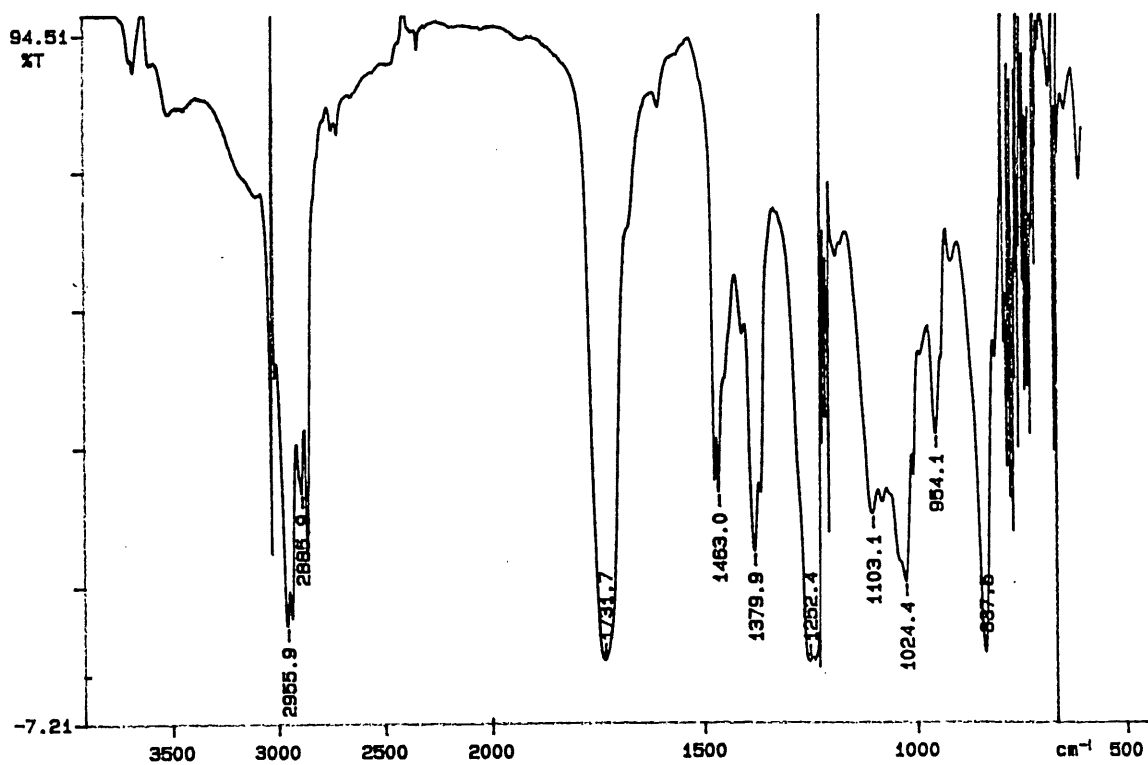


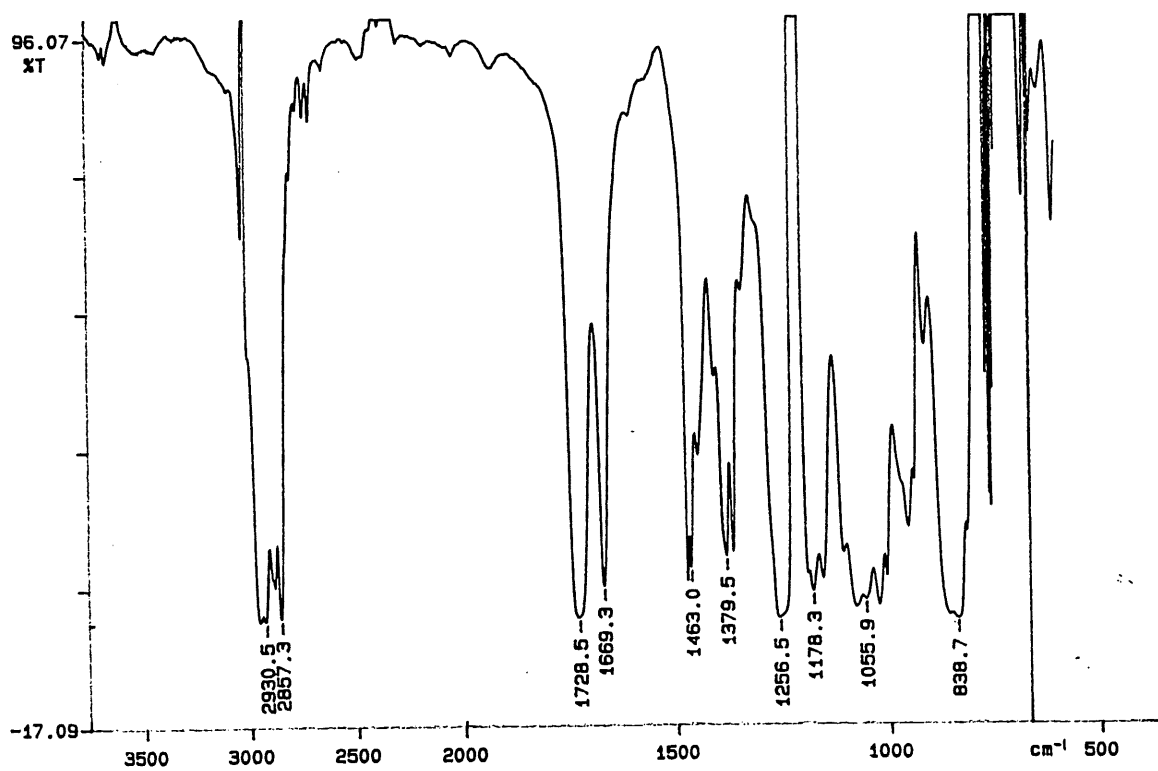
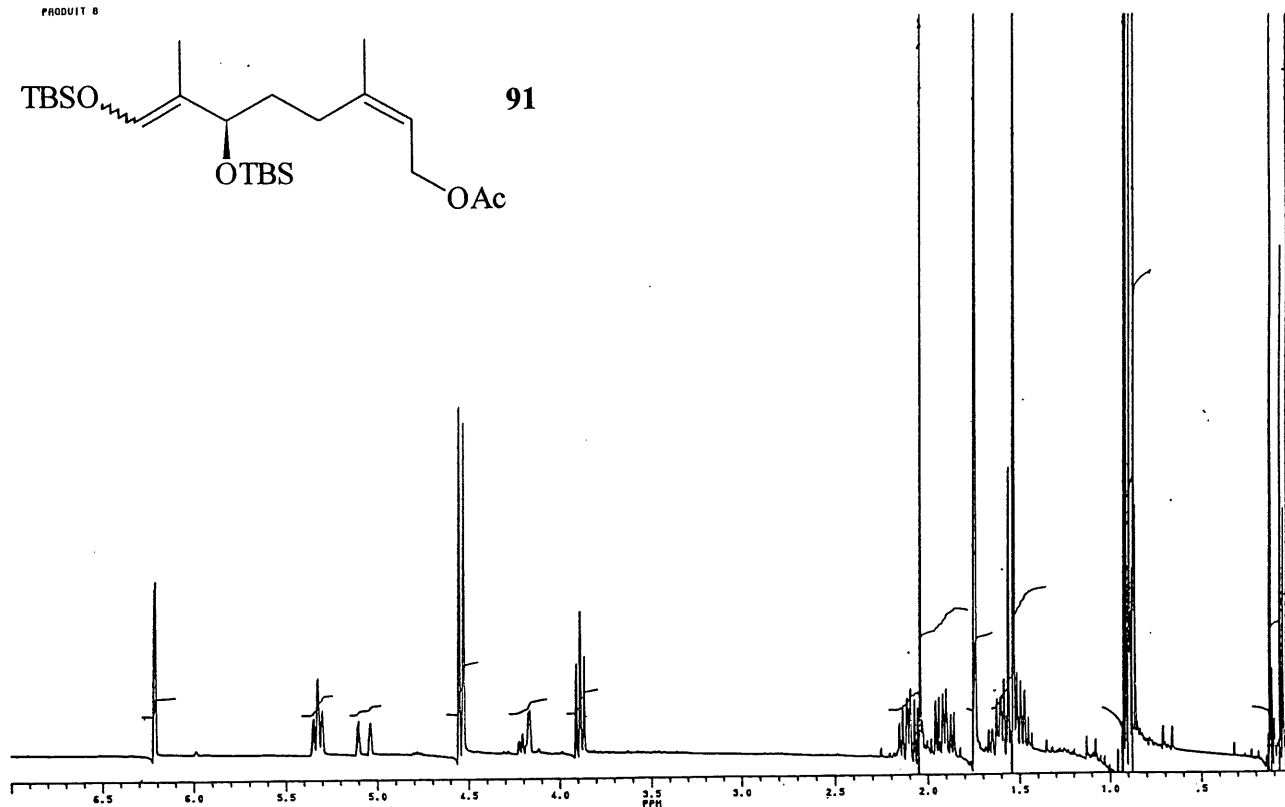
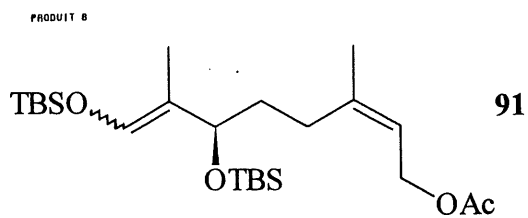
PERKIN ELMER

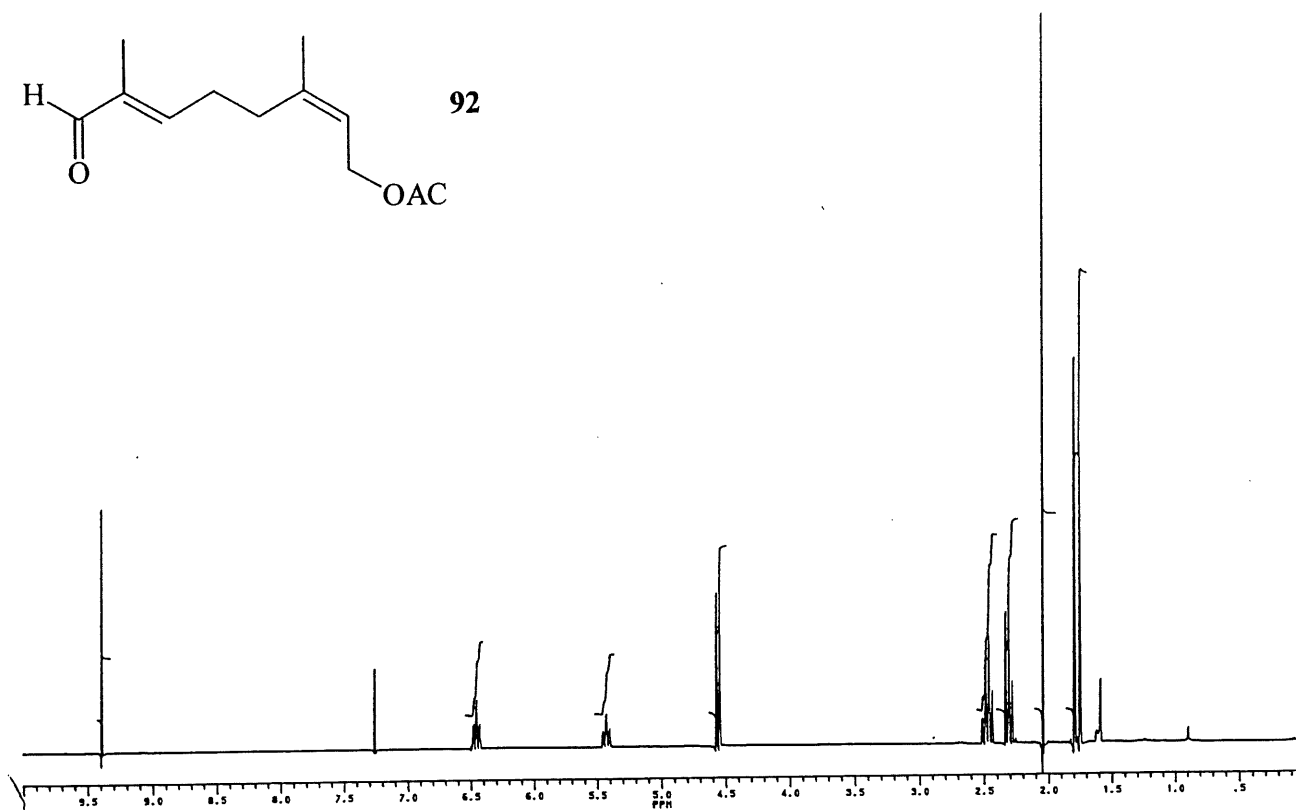
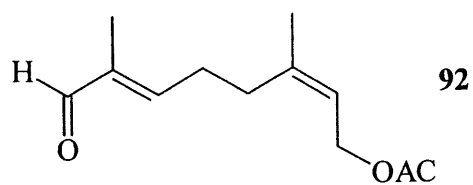




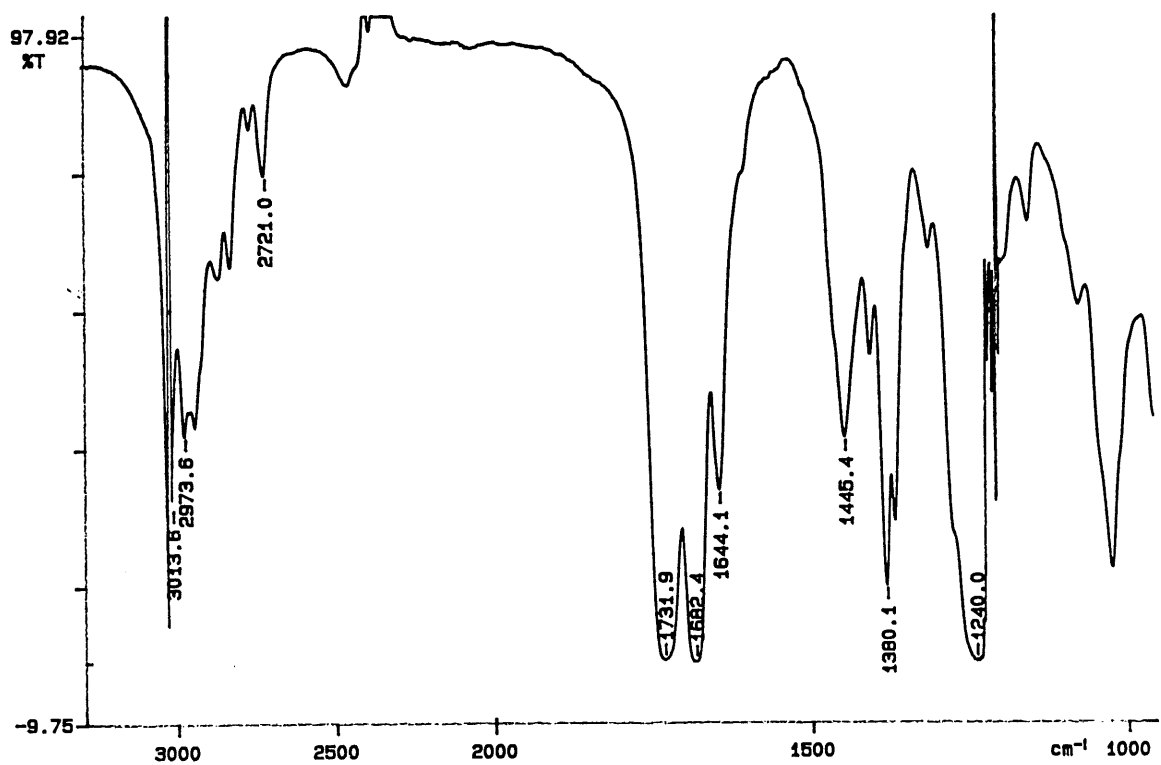
PERKIN ELMER

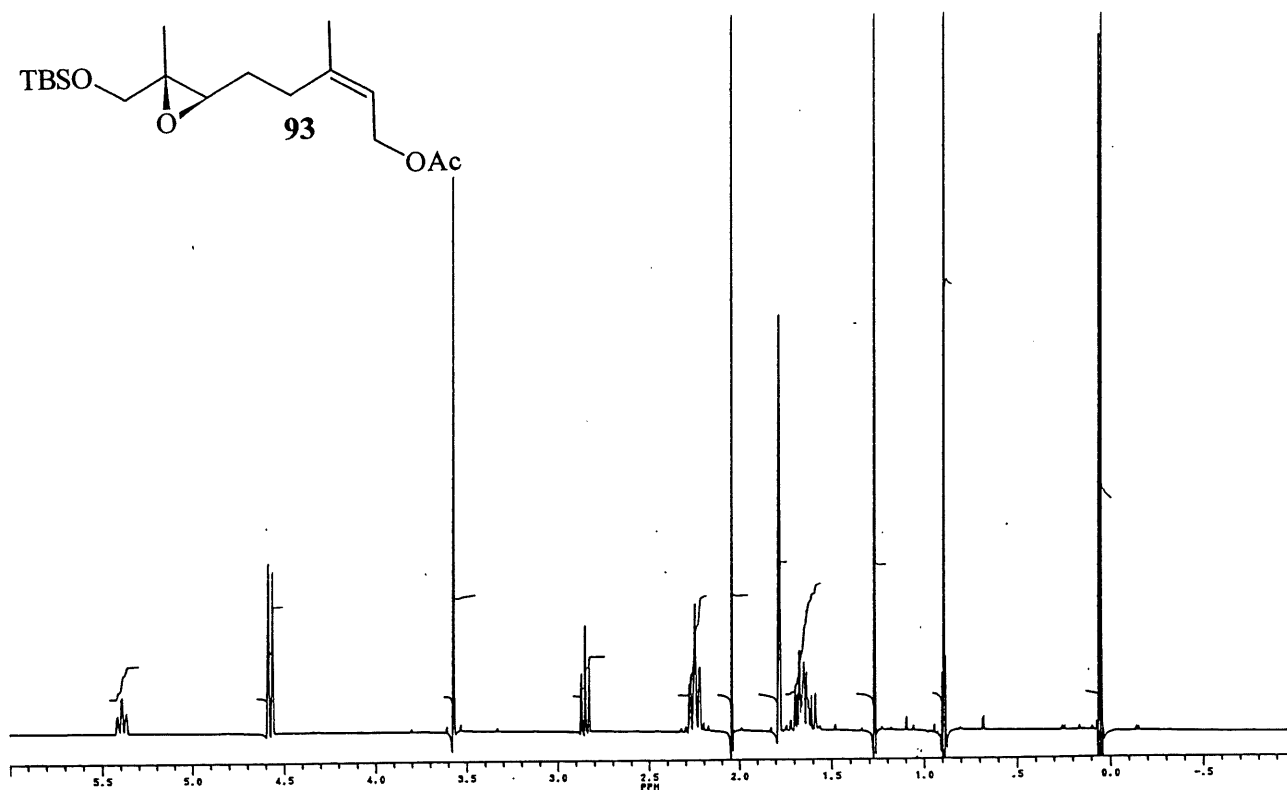




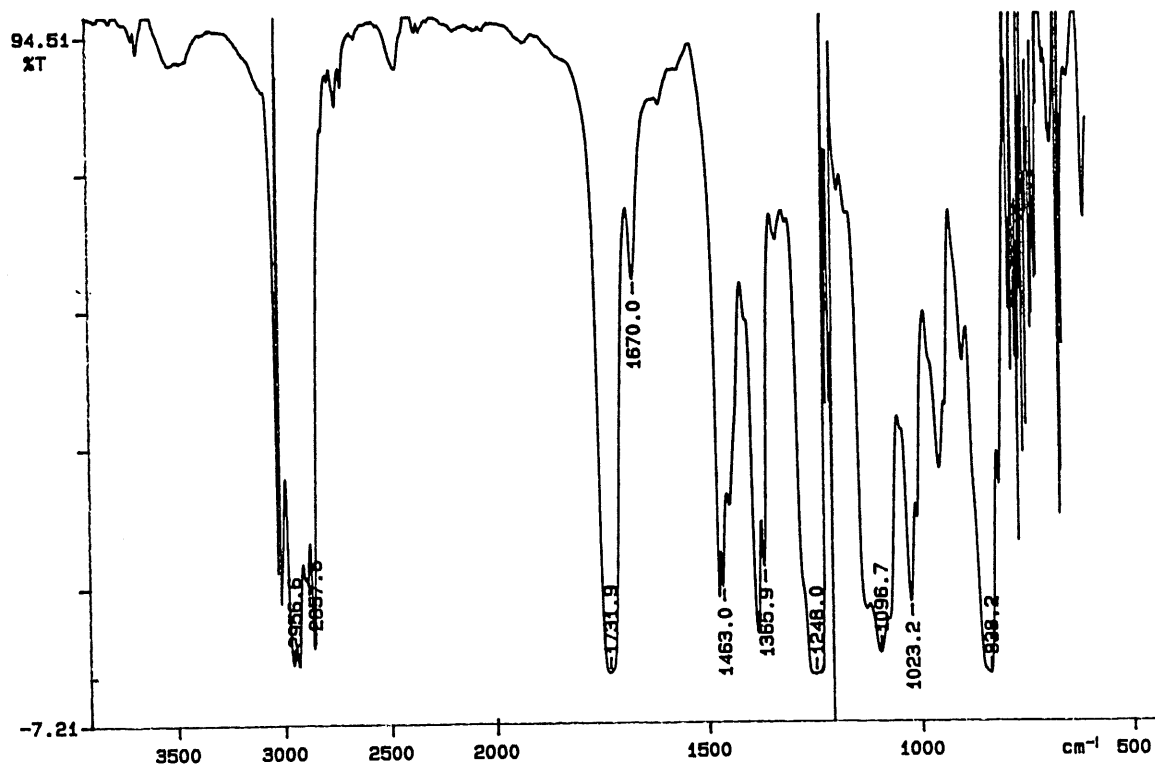


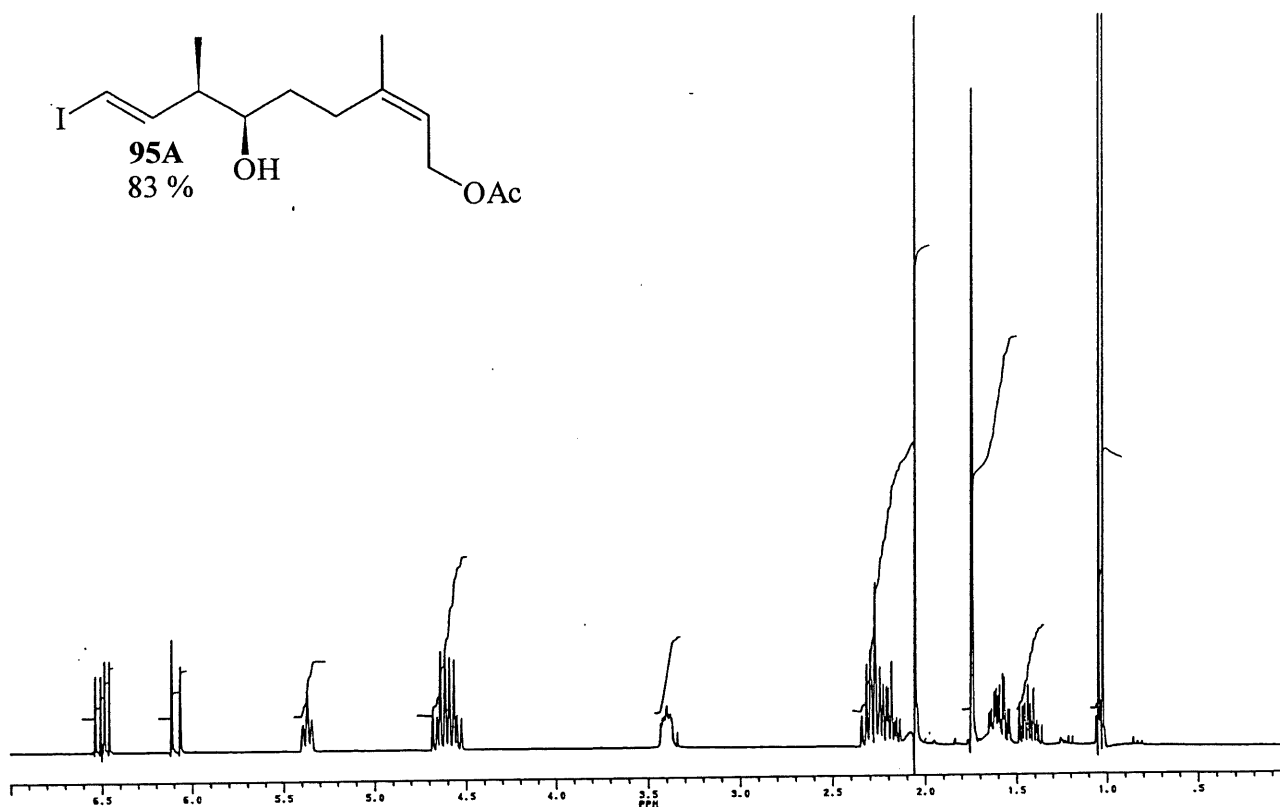
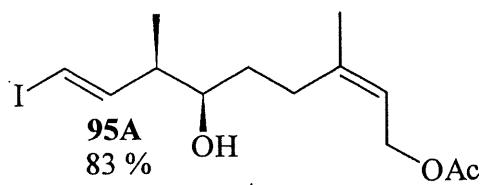
PERKIN ELMER



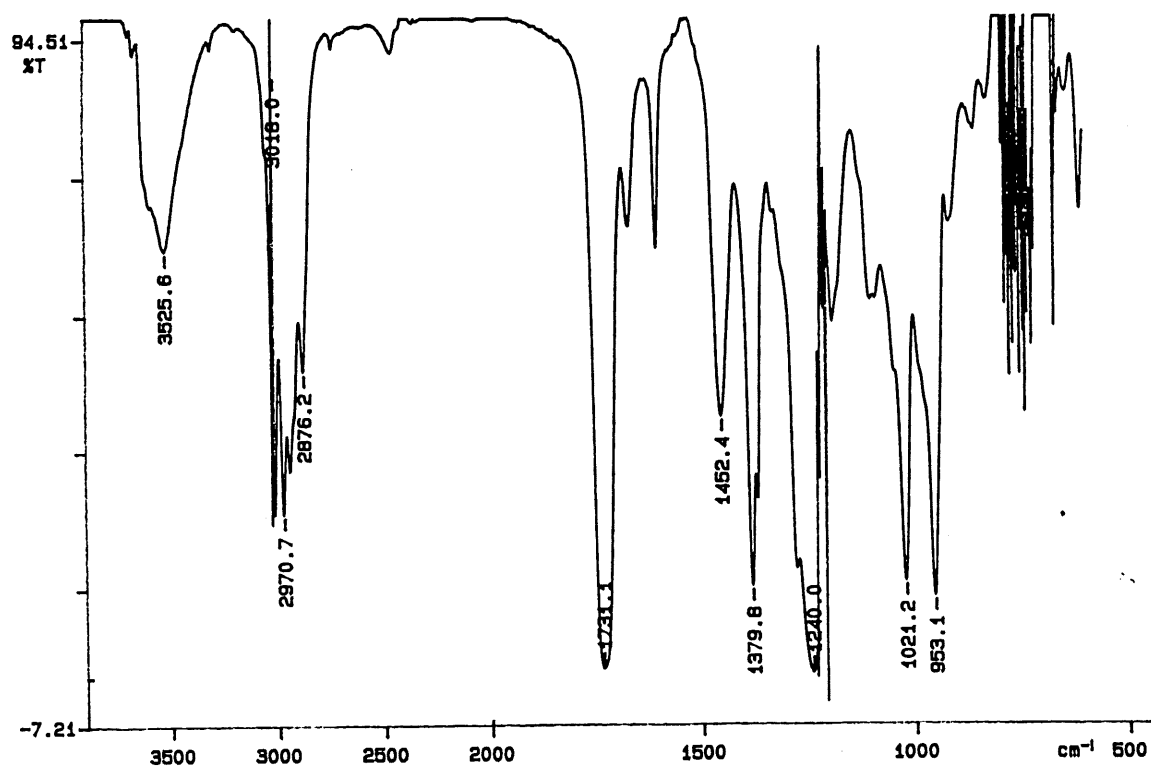


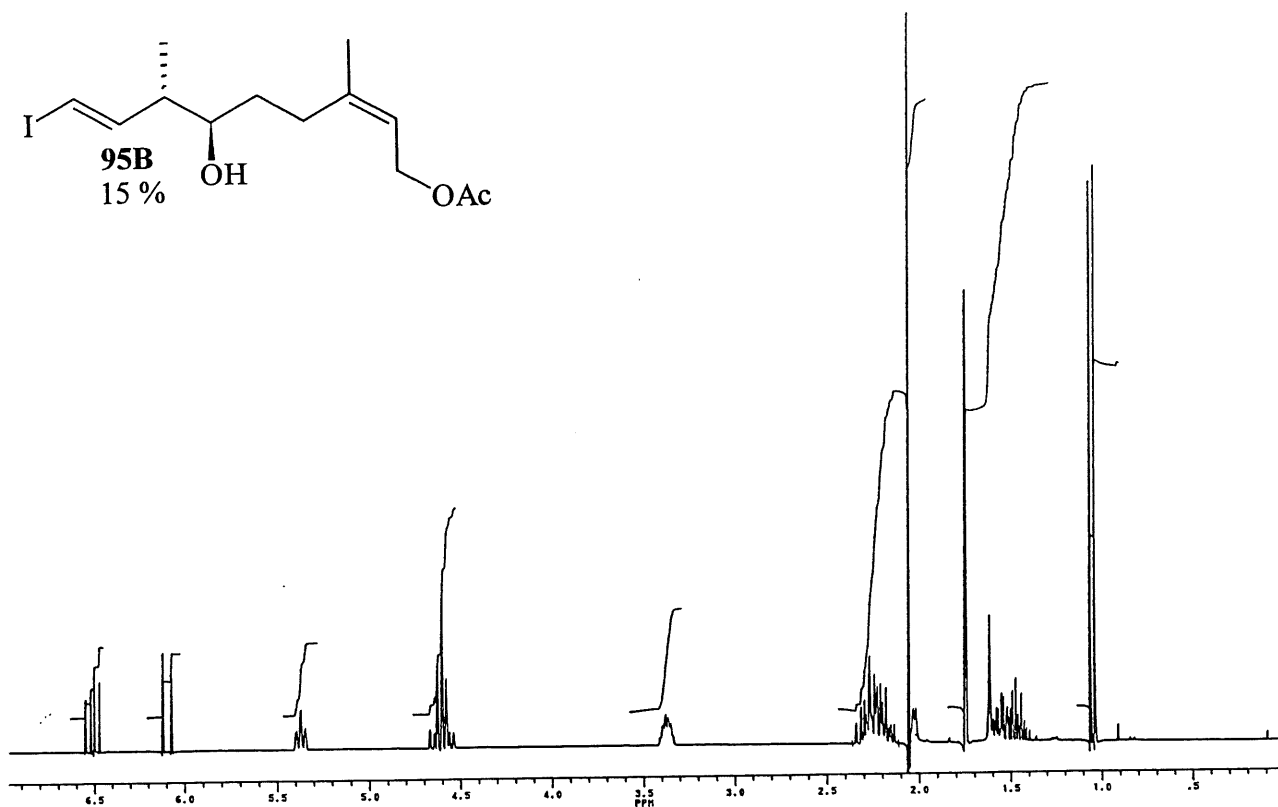
PERKIN ELMER



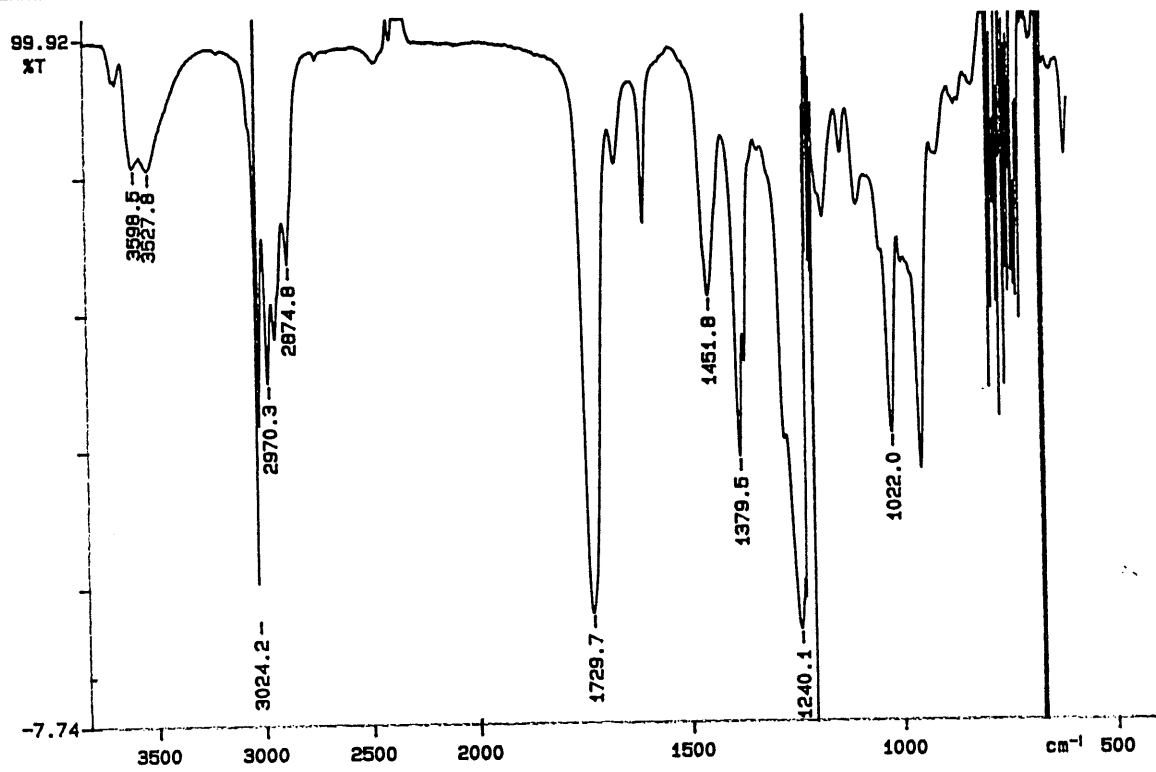


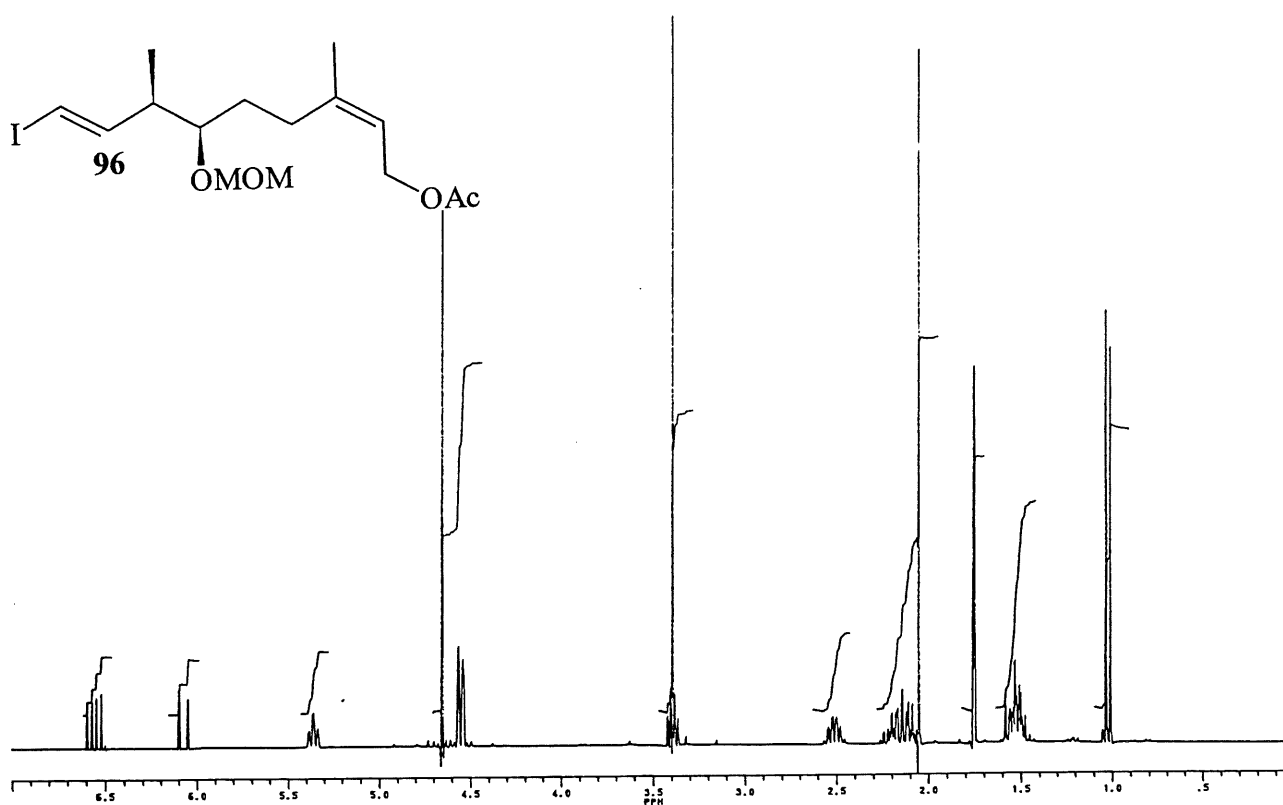
PERKIN ELMER



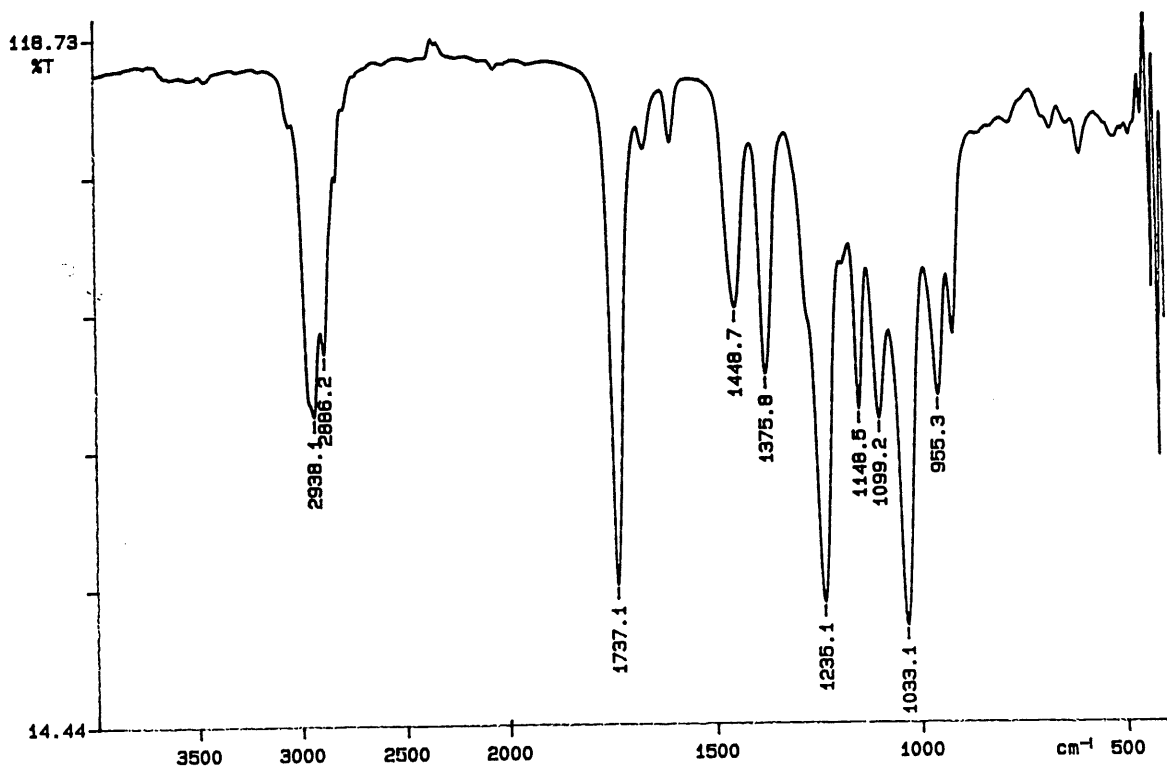


PERKIN ELMER

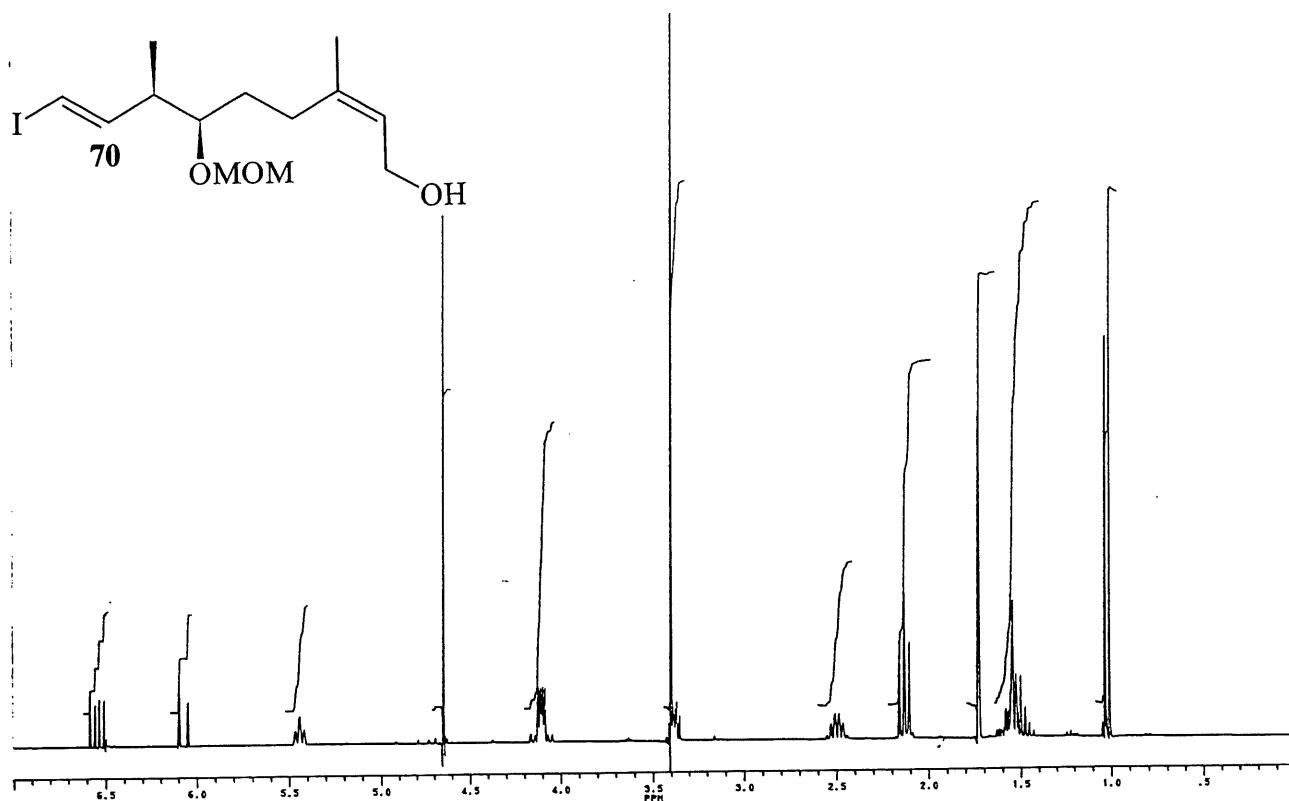




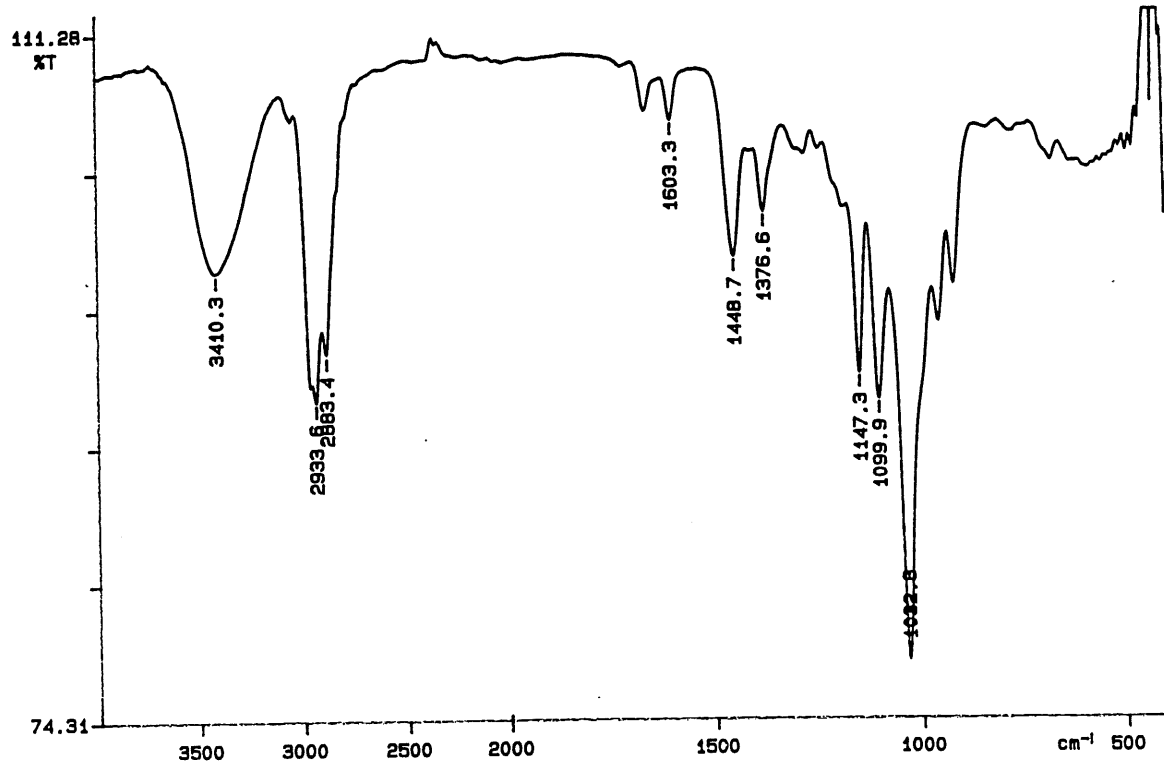
PERKIN ELMER

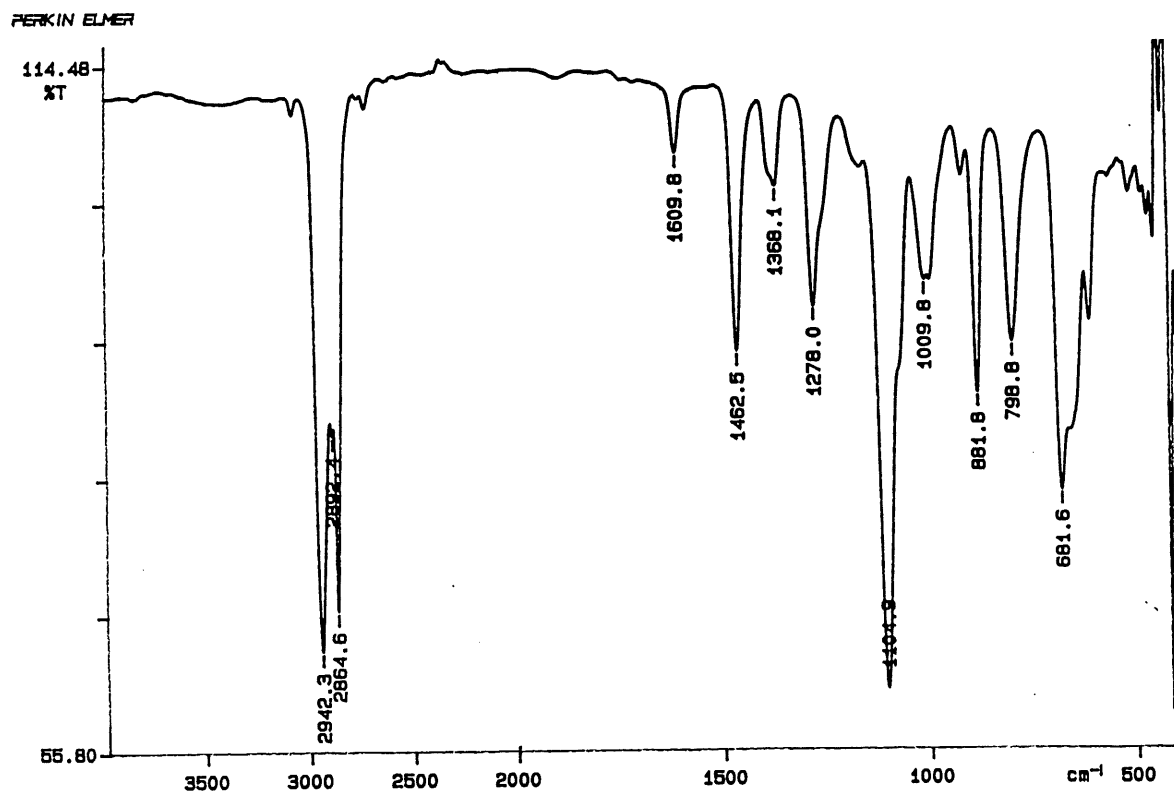
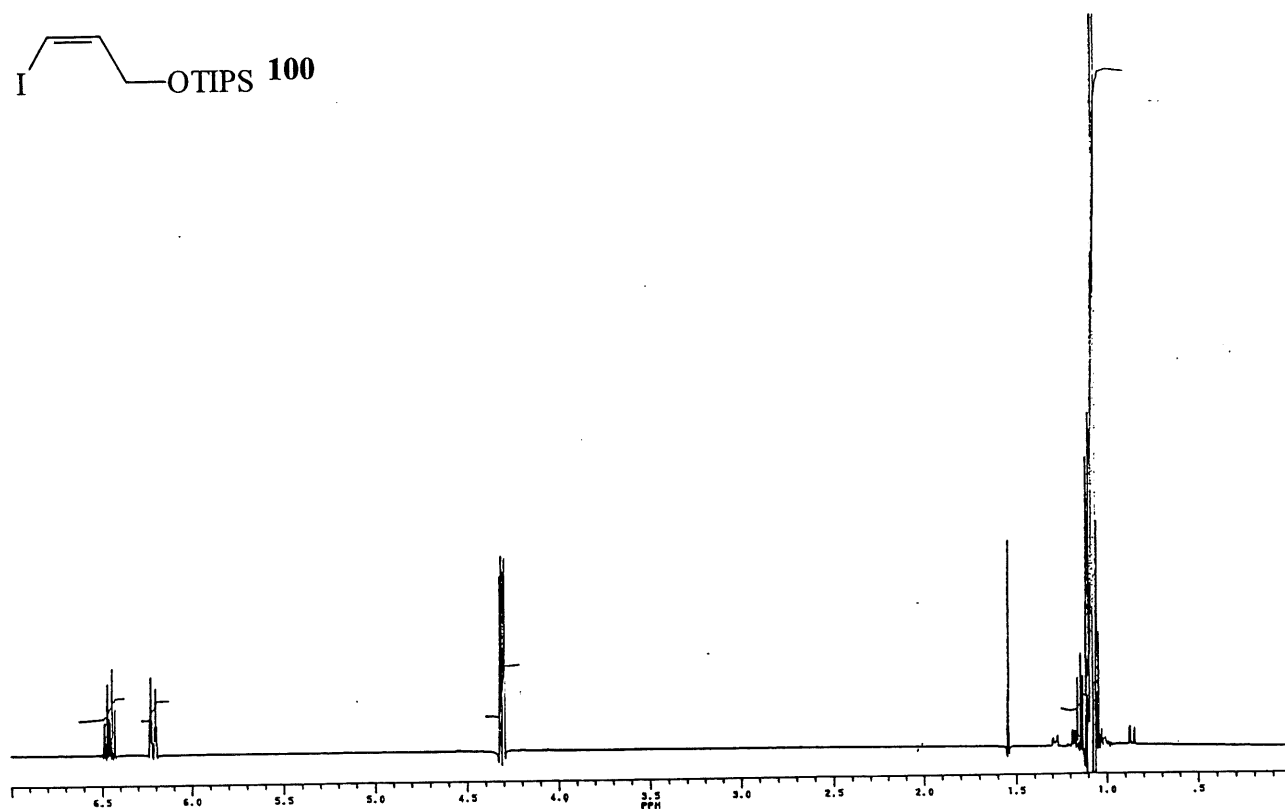
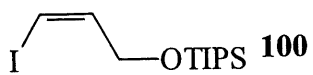


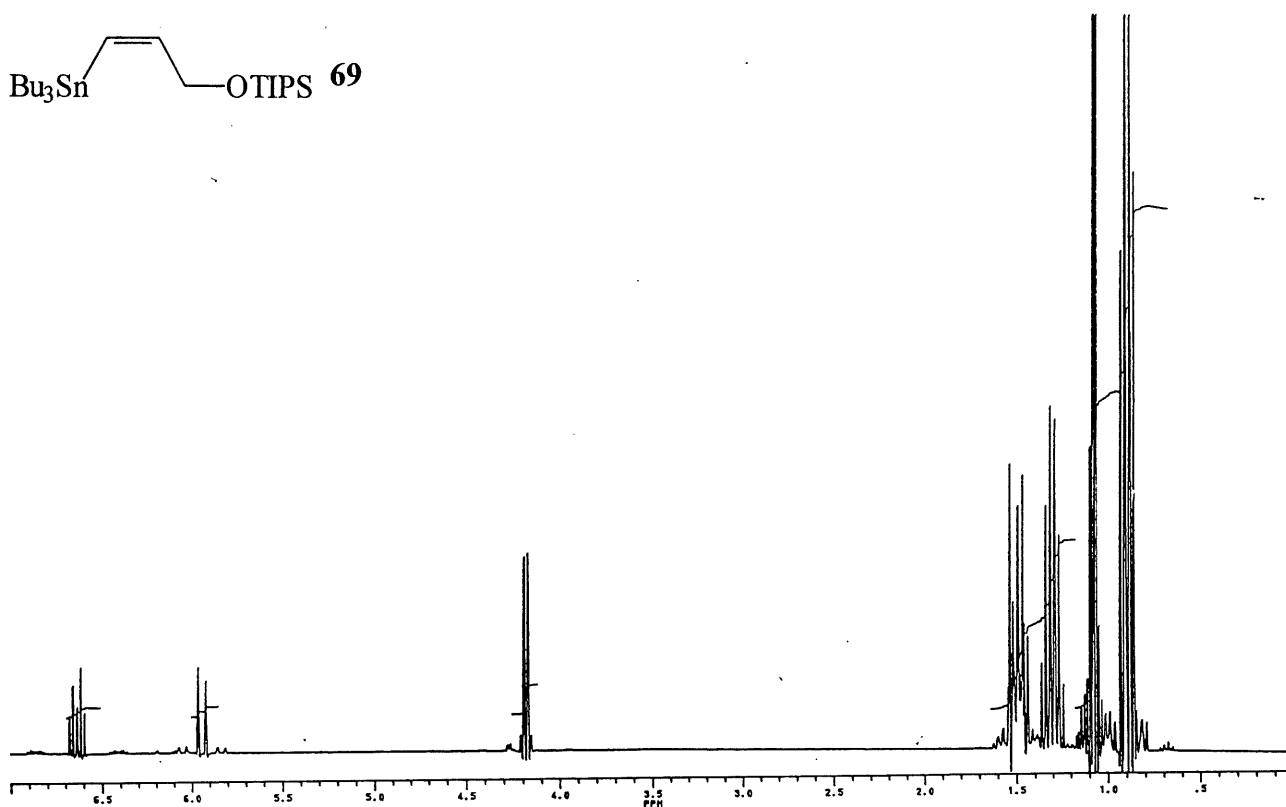
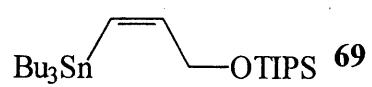




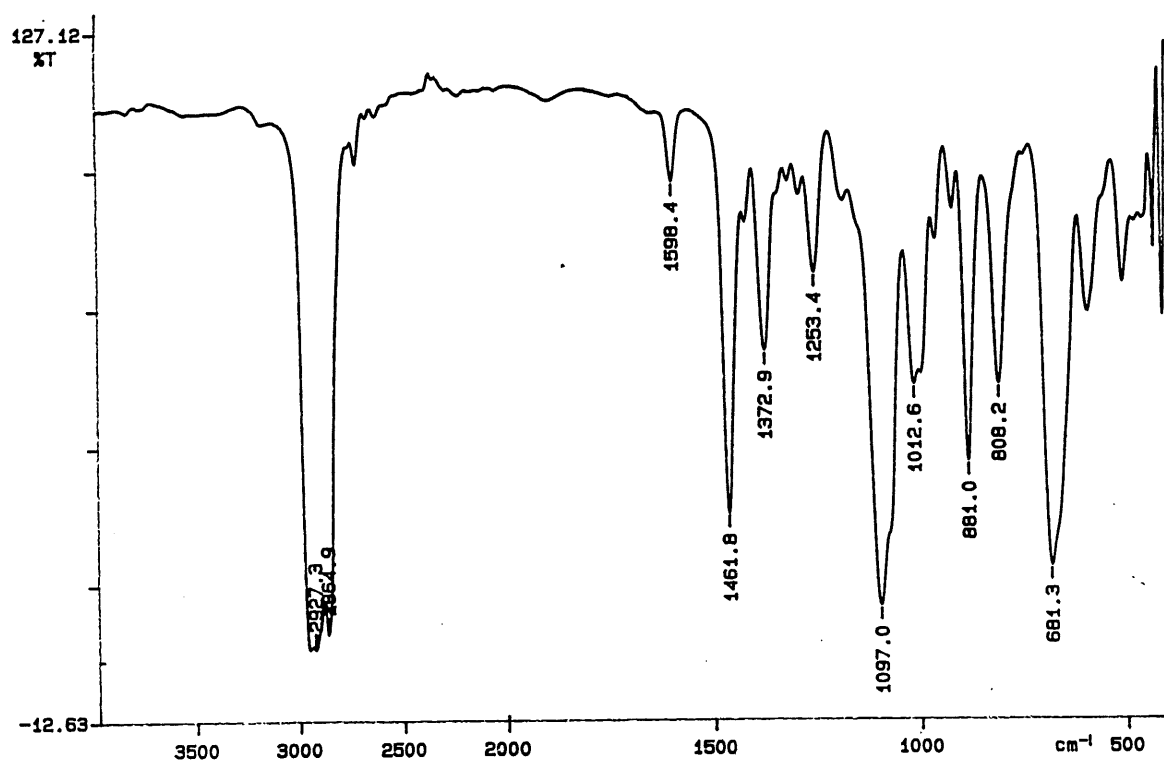
PERKIN ELMER

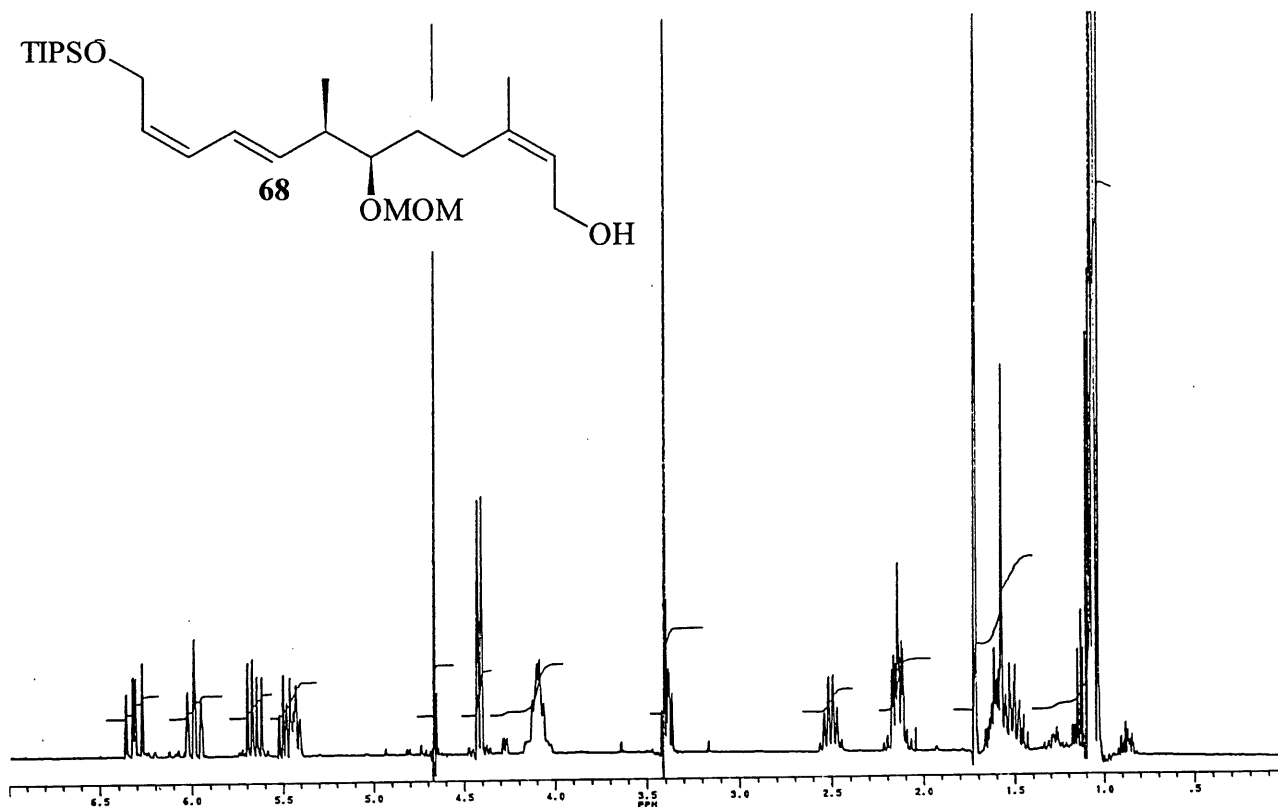




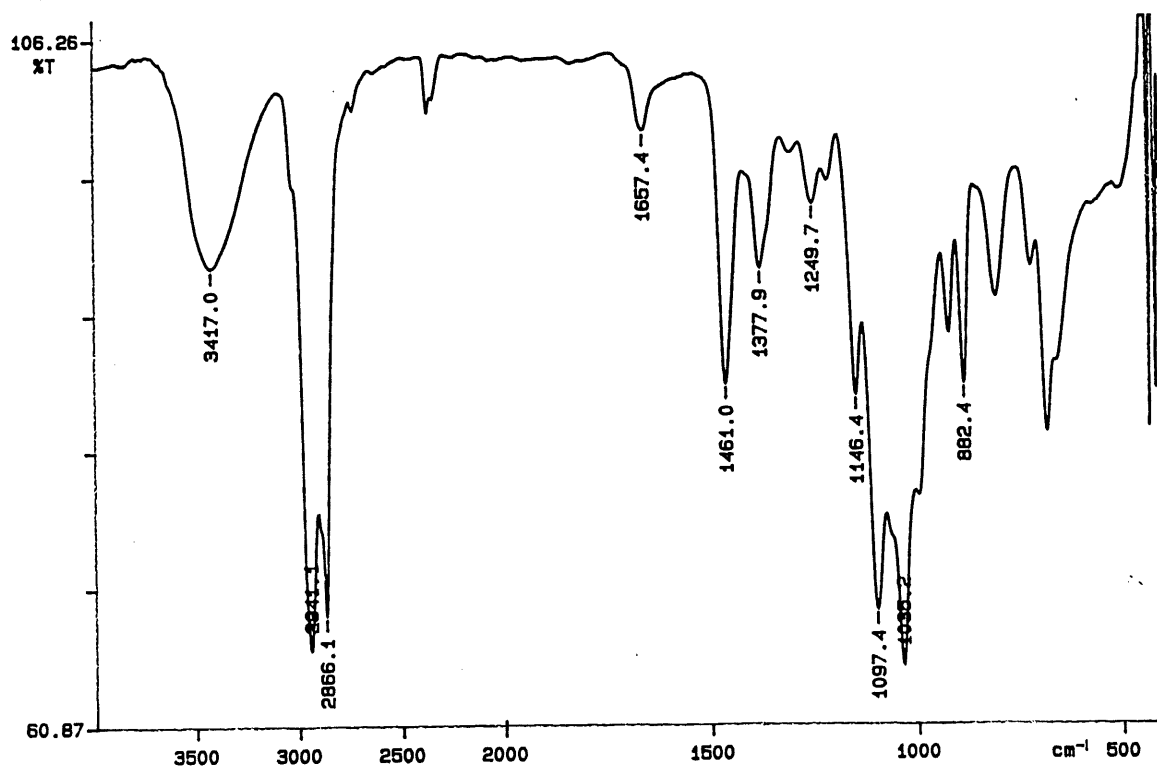


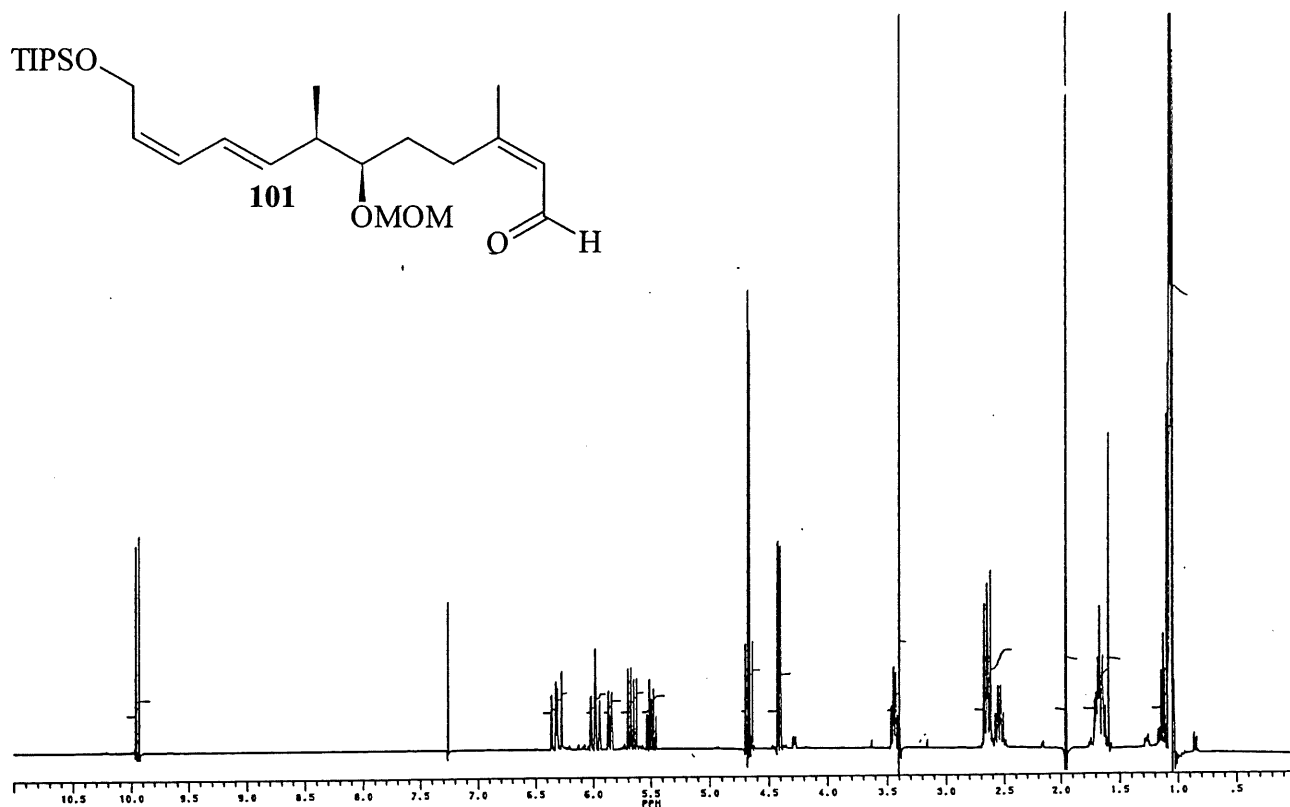
PERKIN ELMER



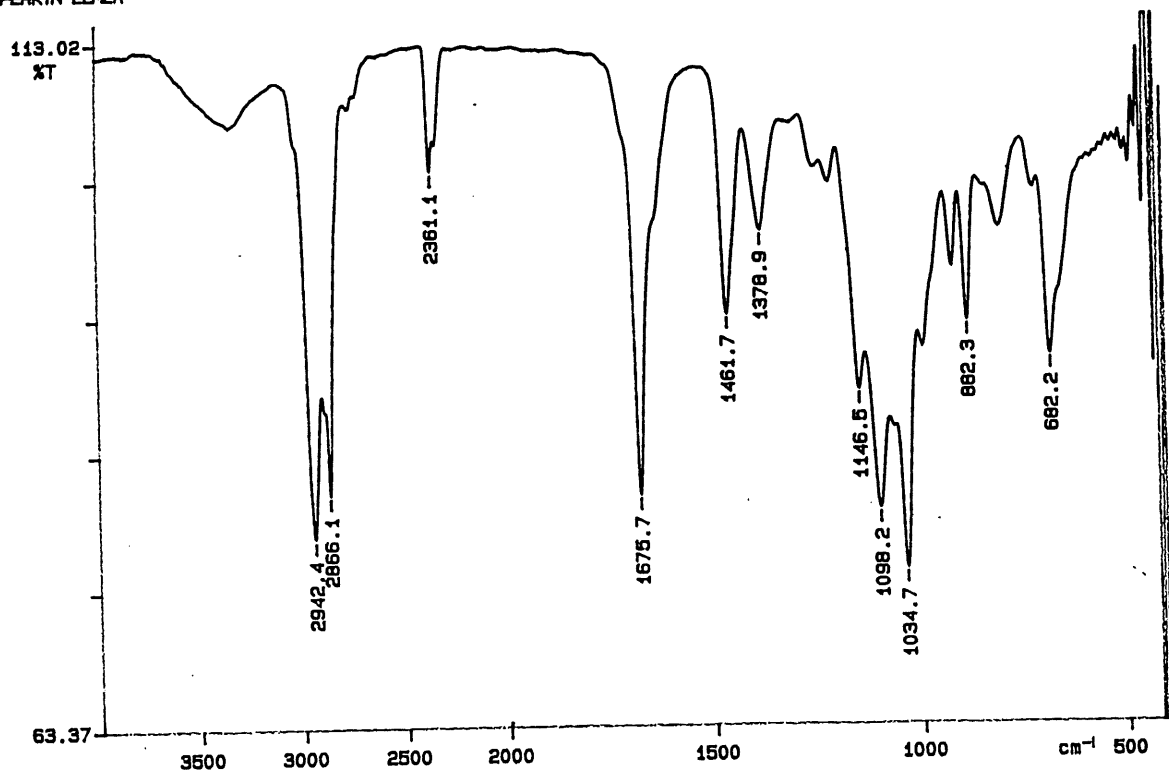


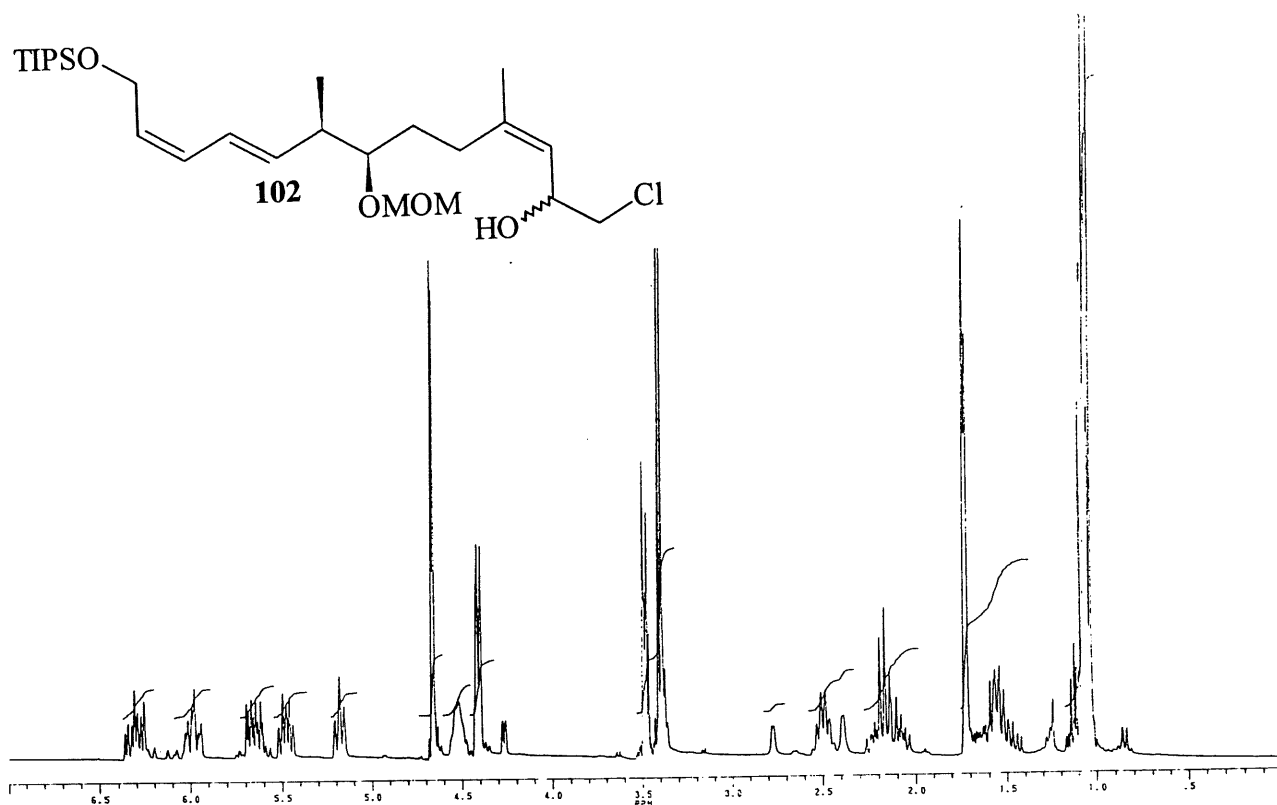
PERKIN ELMER



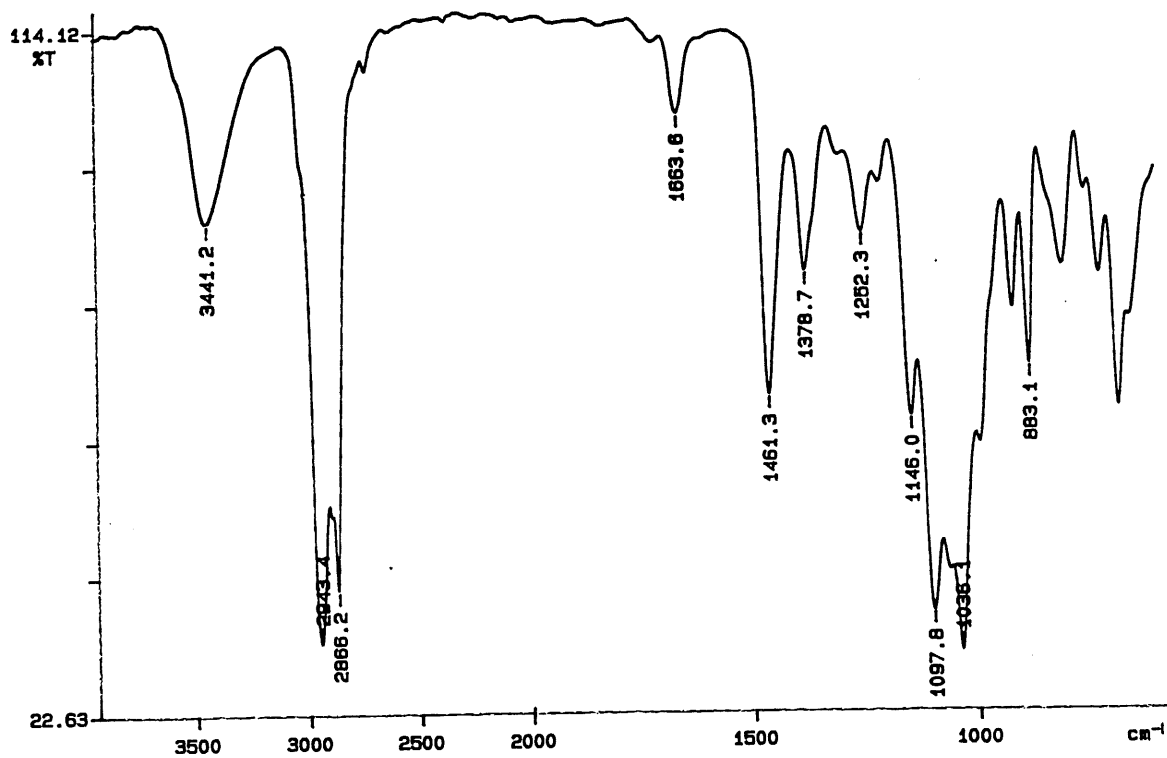


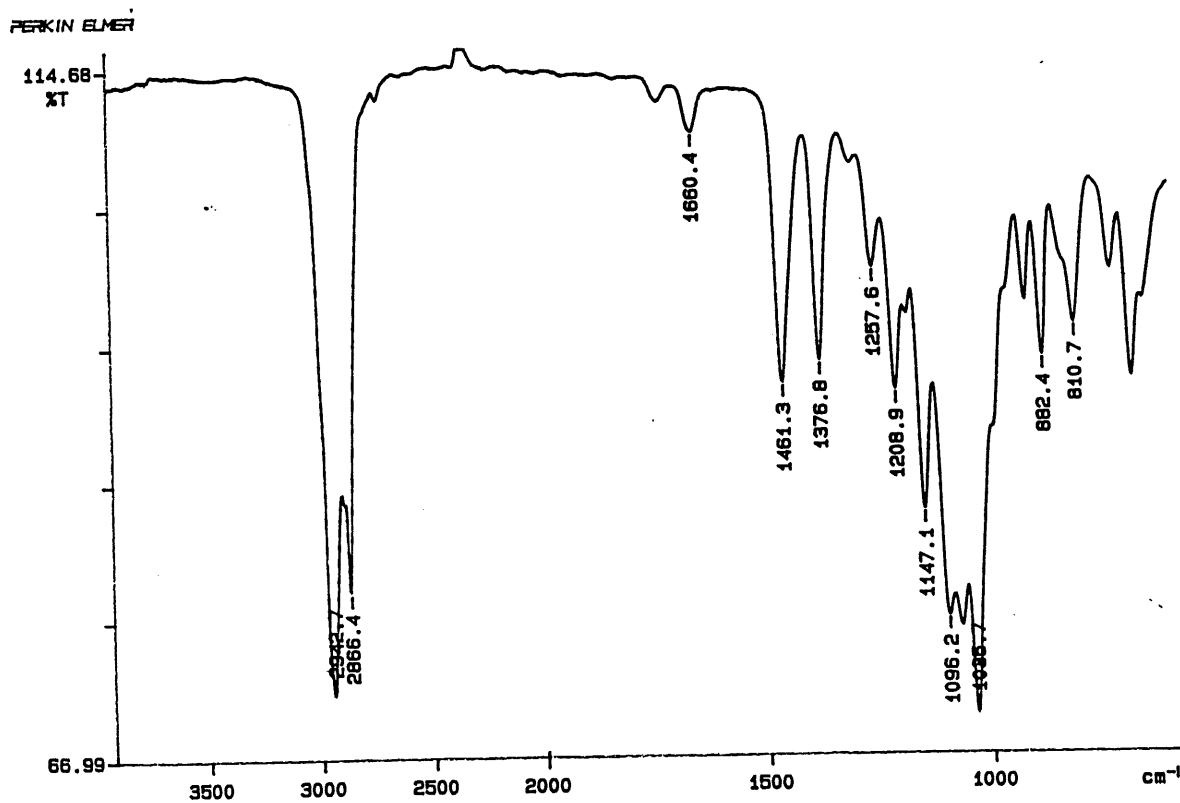
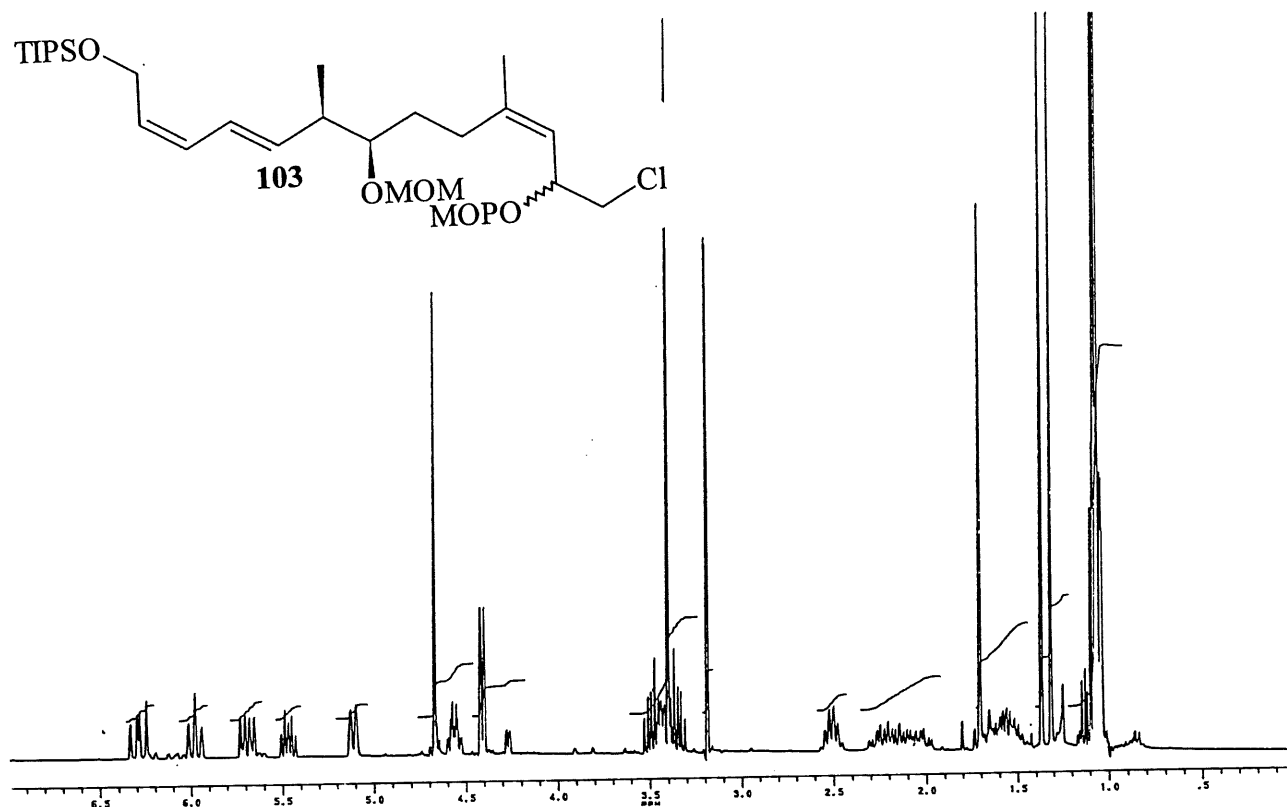
PERKIN ELMER

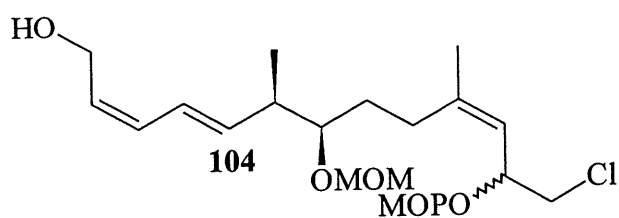




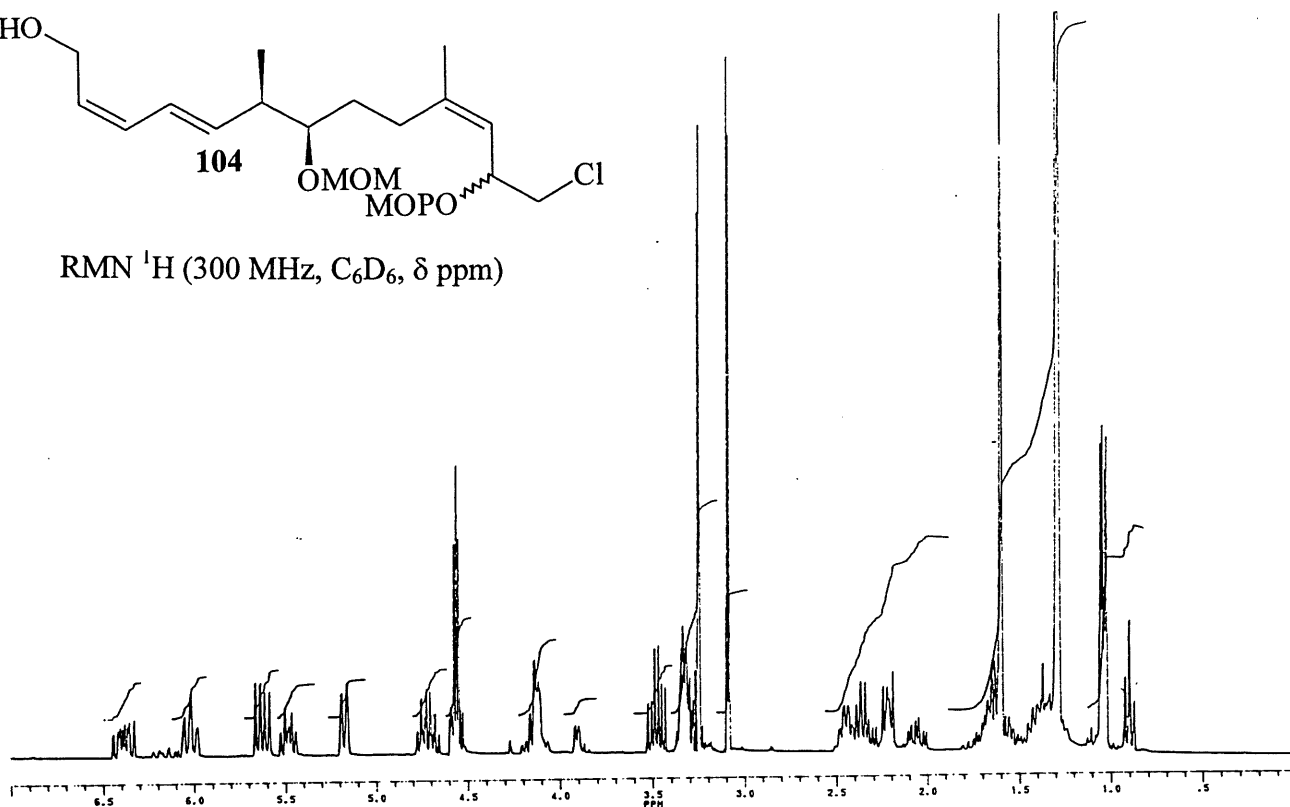
PERKIN ELMER



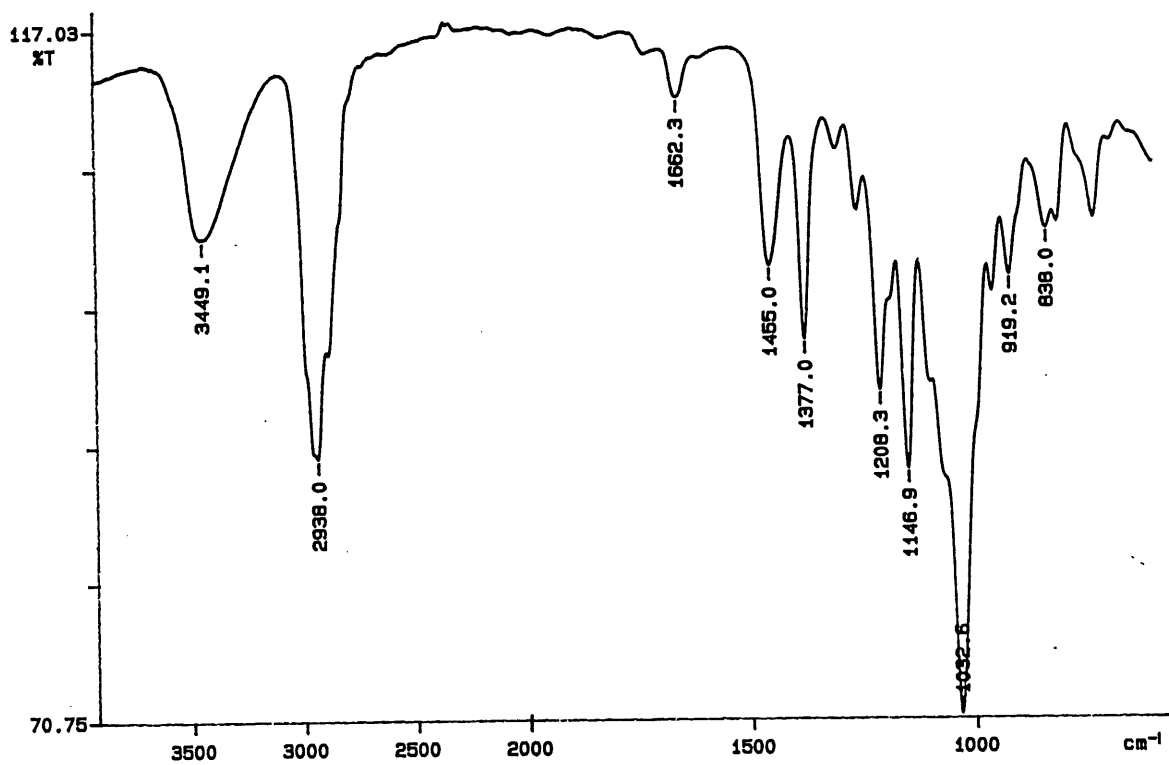




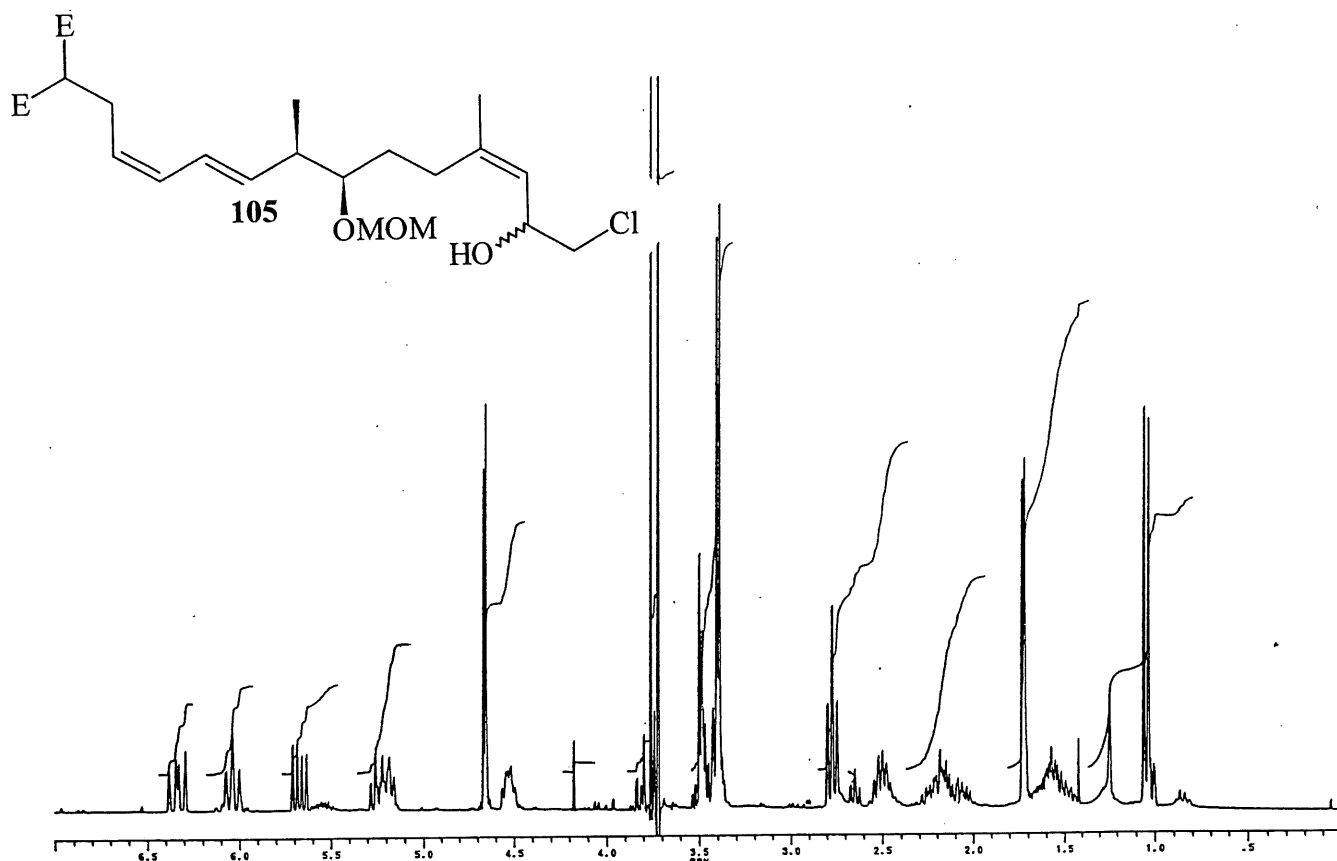
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$  ppm)



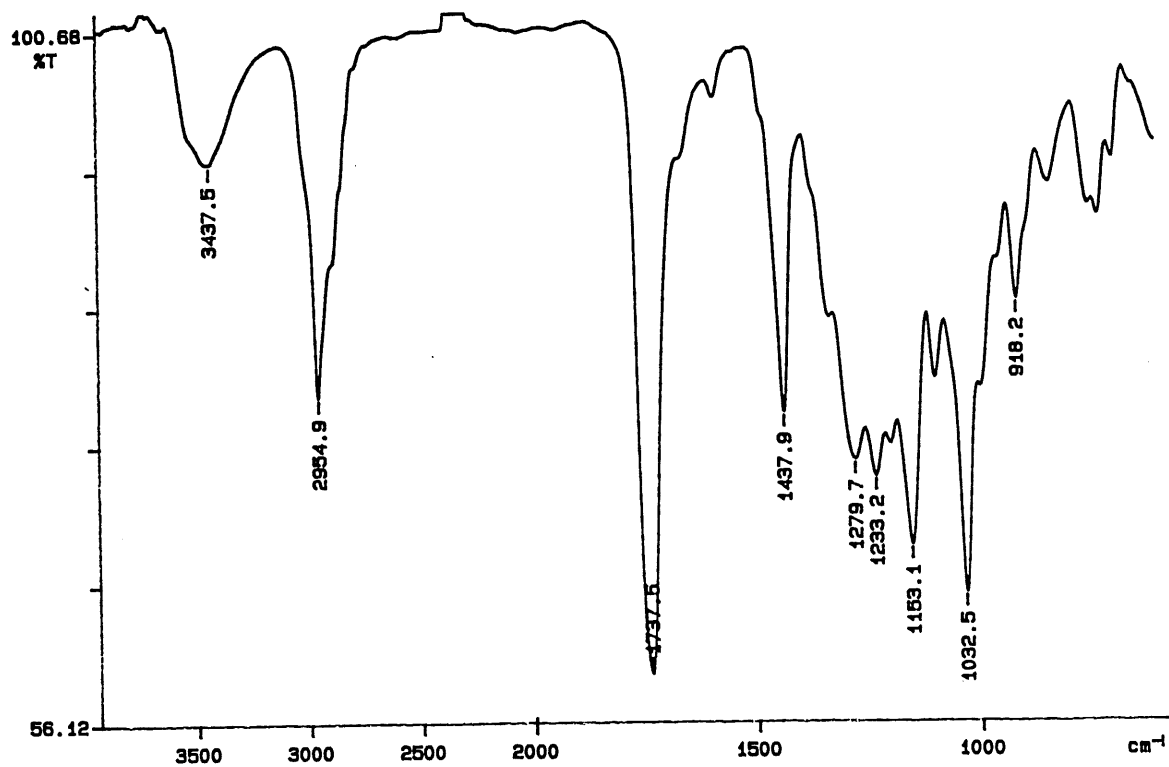
PERKIN ELMER

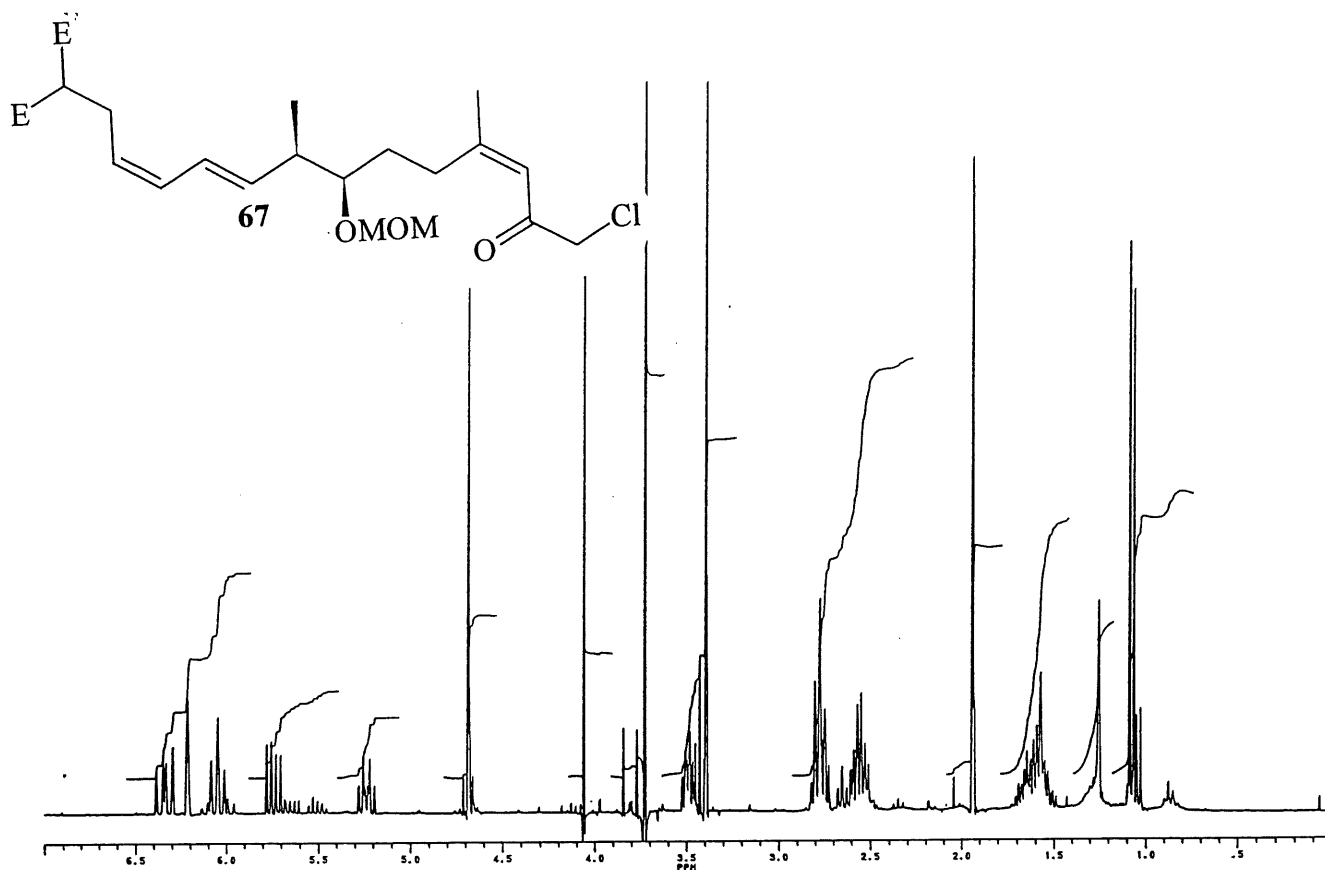




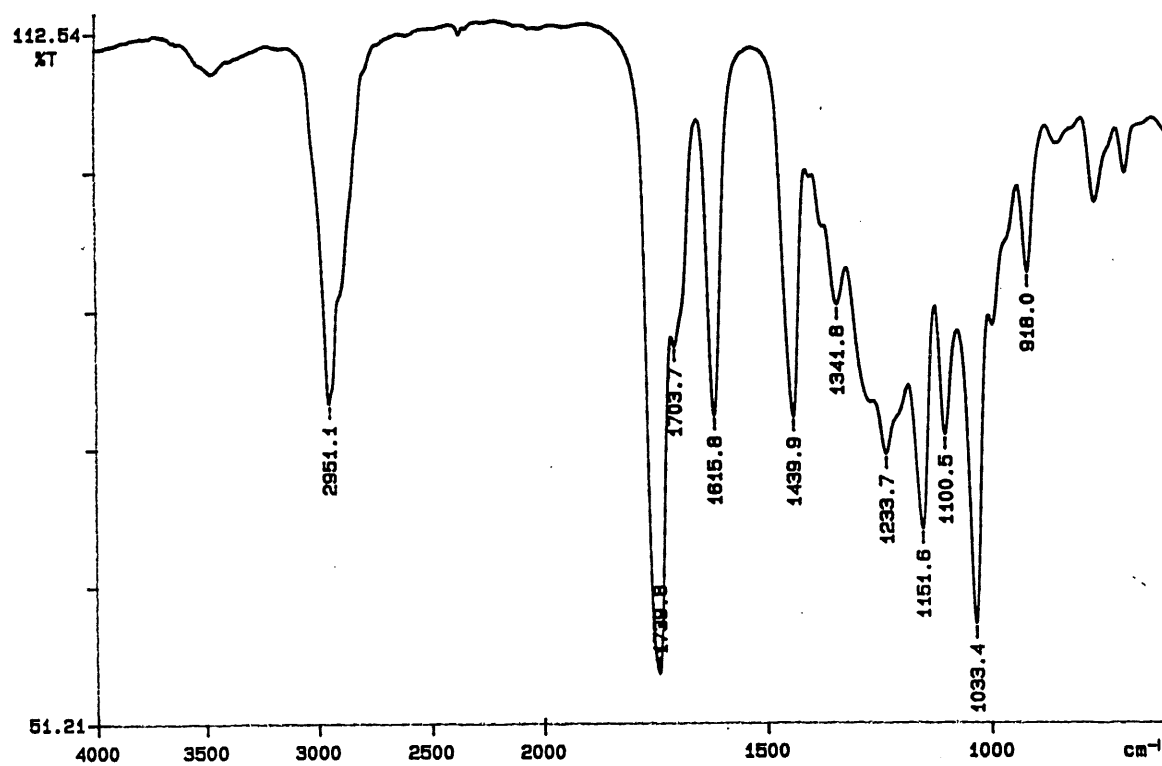


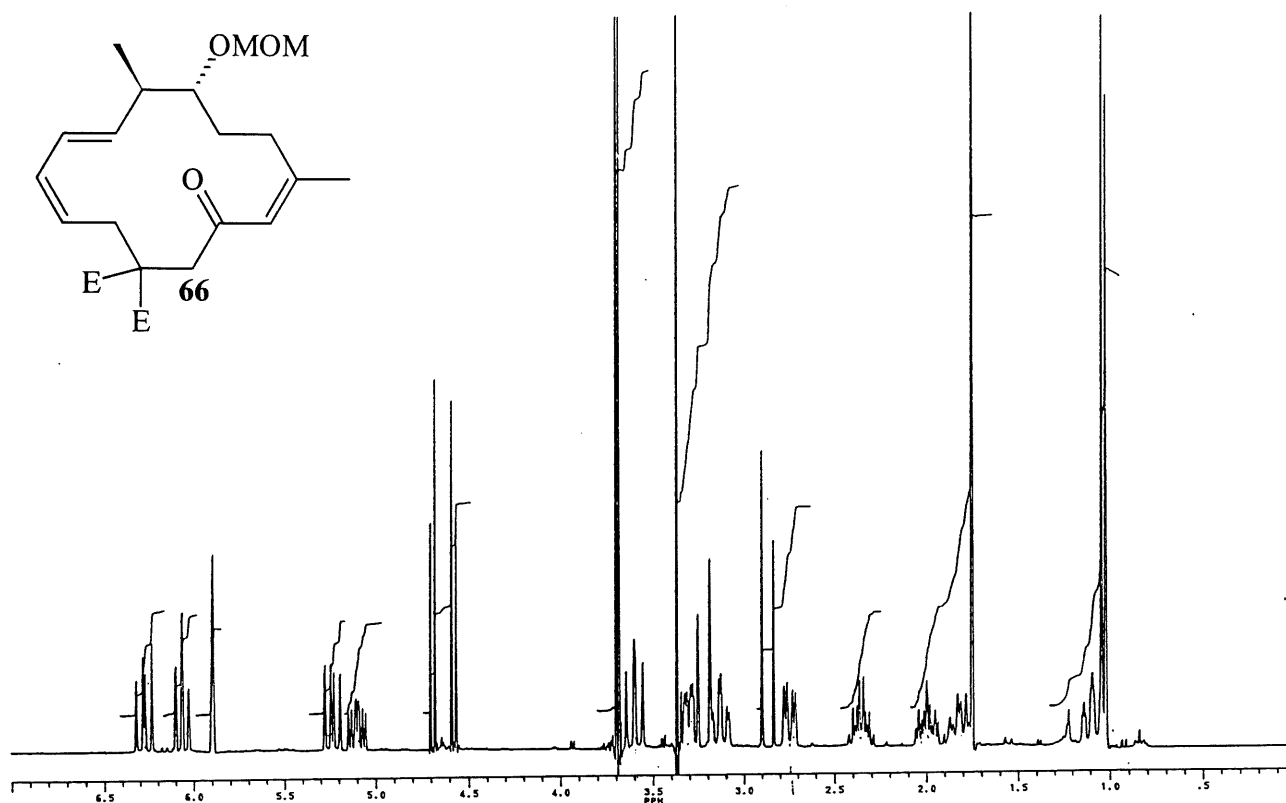
PERKIN ELMER



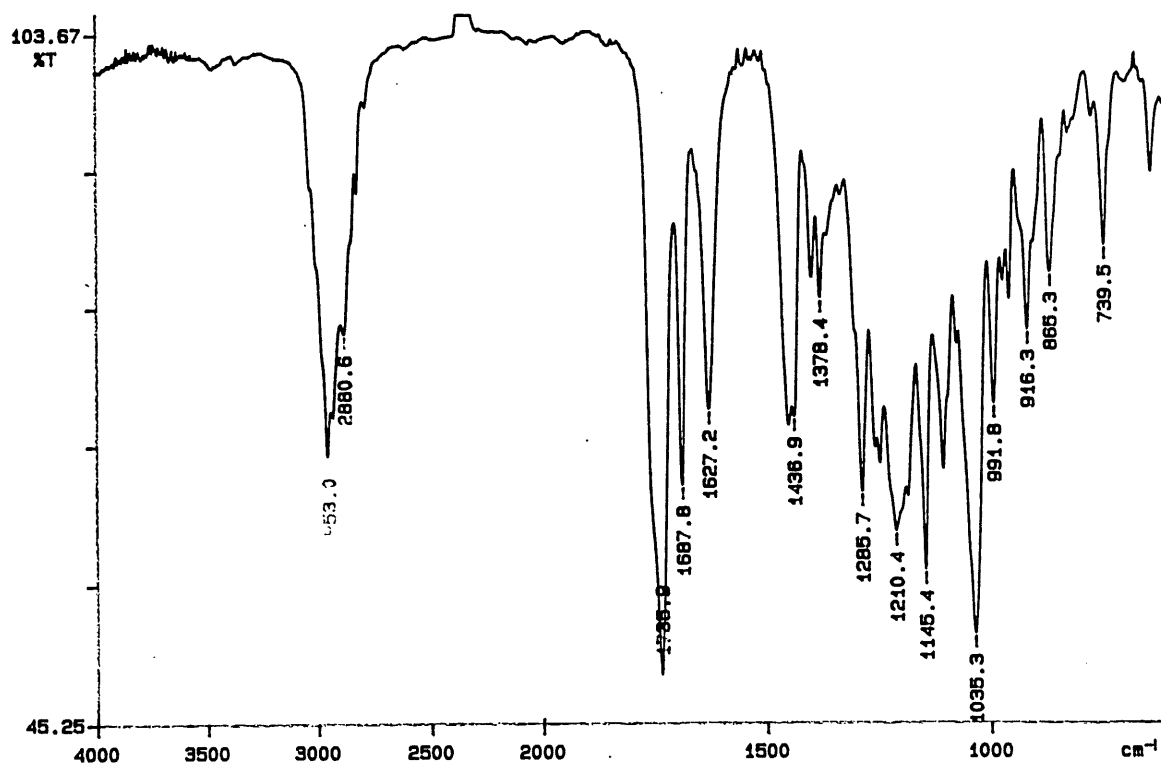


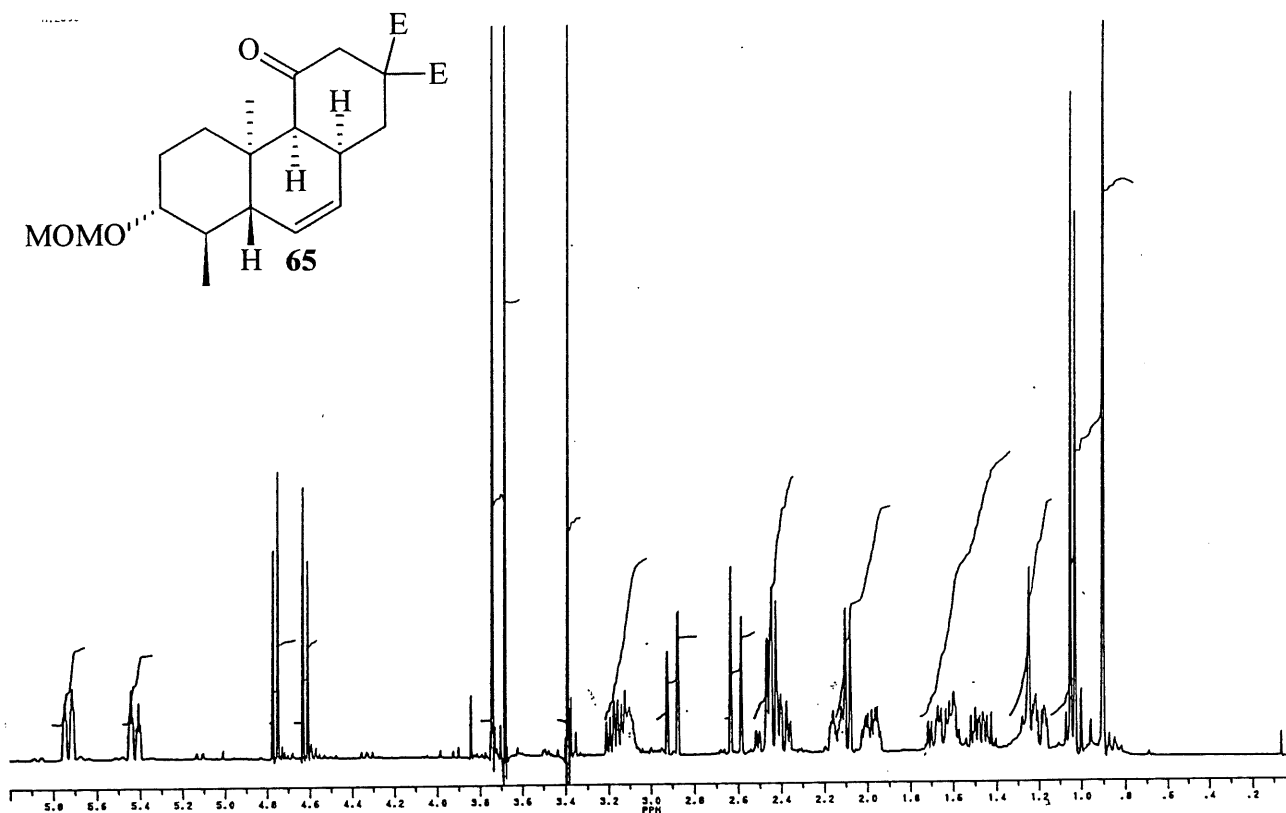
PERKIN ELMER



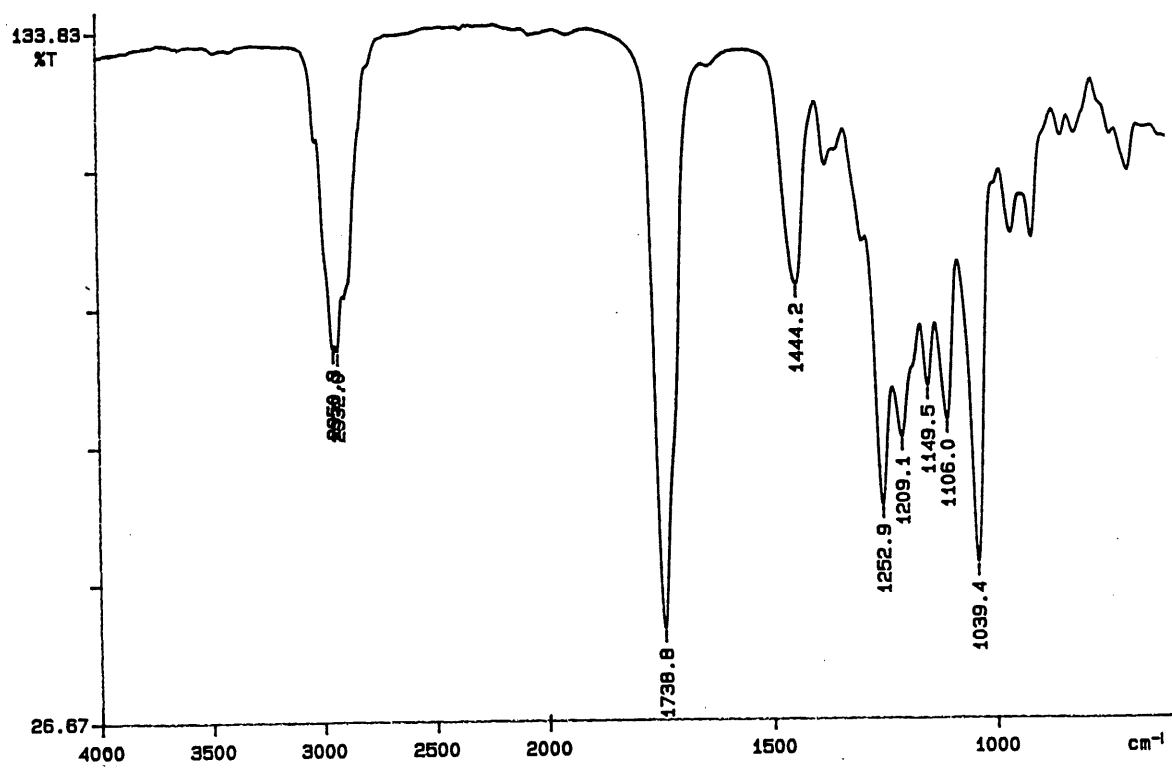


PERKIN ELMER





PERKIN ELMER



## BIBLIOGRAPHIE

1. MARCELIN BERTHELOT, La chimie au moyen age, tome 1, Paris, 1967.
2. (a) T. TOBIN, T. AKERA, T.M. BRODY et H.R. TANEJA. European Journal of Pharmacology, 35, 59 (1976).  
(b) R.W. BAKER, J.R. KNOX et D.H. ROGERS. Tetrahedron, 47, 7951 (1974).  
(c) T. PETERS, R.H. RABEN et O. WASSERMANN. European Journal of Pharmacology. 26, 166 (1974).  
(d) T. TOBIN, T. AKERA, S.L. BRODY, D. KU et T.M. BRODY. European Journal of Pharmacology, 32, 133 (1975).  
(e) A. CRONLUND. Acta Pharm. Suec. 13, 27 (1976).  
(f) A. CRONLUND. Acta Pharm. Suec. 13, 27 (1976).  
(g) R.L. CLARK, S.J. DAUM, P.E. SHOW, T.G. BRAUN, JR, G.E. GROBLEWSKI et W.V. O'CONNOR. J. Med. Chem. 10, 582 (1967).
3. R.W. BAKER, J.R. KNOX, B.W. SKELTON et A.H. WHITE. Tetrahedron, 47, 7965 (1991).
4. J. KOGA, M. SHIMURA, K. OSHIMA, N. OGAWA, T. YAMAUCHI et N.OGAYAWARA. Tetrahedron, 51, 7907 (1995).
5. D.G. HALL et P. DESLONGCHAMPS. J. Org. Chem. 60 7796 (1995).
6. E.J. COREY, et M.A. LETAVIC. J. Am. Chem. Soc. 117, 9616 (1995).
7. P. DESLONGCHAMPS. Aldrichimica Acta., 24, 43 (1991).
8. A. NDIBWAMI. Thèse de doctorat. Université de Sherbrooke (1988).

9. C. DALLAIRE. Mémoire de maîtrise. Université de Sherbrooke (1987).
10. (a) T. NISHIGUCHI et C. KAMIO. J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 707 (1989).  
(b) T. NISHIGUCHI, K. KAWAMINE et T. OHTSUKA. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 153 (1992).
11. (a) A.J. MANCUSO, D. SWERN. Synthesis, 165 (1981).  
(b) K. OMURA, D. SWERN. Tetrahedron, 34, 1651 (1978).  
(c) A.J. MANCUSO, S.L. HUANG, D. SWERN. J.Org. Chem. 43, 2480 (1978).
12. J. BOUTAGY et R. THOMAS, Chem. Rev. 74, 87 (1974).
13. T.R. KELLY et P.N. RAUL. J. Org. Chem. 48, 2775 (1983).
14. E.W. COLLINGTON et A.I. MEYERS. J.Org. Chem. 36, 3044 (1971).
15. N. MIGASHITA, A. YOSHIGASHI et P.A. GRIECO. J. Org. Chem. 42, 3772 (1977).
16. D.B. DESS et J.C. MARTIN. J. Am. Chem. Soc. 113, 7277 (1991).
17. R.E. IRELAND et L. LIU. J. Org. Chem. 58, 2899 (1993).
18. W.C. STILL. J. Am. Chem. Soc. 100, 1481 (1978).
19. E.J. COREY, H. CHO, C. RÜCHER et D.H. HUA. Tetrahedron Lett. 22, 3455 (1981).
20. A.I. MEYERS, D.L. COMMINS, D.M. ROLAND, R. HENNING et K. SHIMIZU. J. Am. Chem. Soc. 101, 7104 (1979).

21. R.K. CROSSLAND et K.L. SERVIS. *J. Org. Chem.* 35 3195 (1970).
22. D. ROMO, S. MEYER, D.D. JOHNSON et S. SHREIBER. *J. Am. Chem. Soc.* 115, 7906 (1993).
23. S. LAMOTHE. Thèse de doctorat. Université de Sherbrooke (1989).
24. R.H. HOLTON, H.B. KIM, C. SOMOZA, F. LIANG, R.J. BIEDIGER, P.D. BOATMAN, M. SHINDO, C.C. SMITH, S. KIM, H. NADIZADEH, Y. SUZUKI, C. TAO, P. VU, S. TANG, D. ZHANG, K.K. MURTHI, L.N. GENTILE, et J.H. LIU. *J. Am. Chem. Soc.* 116, 1599 (1994)
25. Y. DORY. Laboratoire de modélisation moléculaire, Université de Sherbrooke.
26. K.M. SADHU et D.S. MATTESON. *Tetrahedron Lett.* 27, 795 (1986).
27. (a) S. LAMOTHE, A. NDIBWAMI et P. DESLONGCHAMPS. *Tetrahedron Lett.* 29, 1641 (1988).  
(b) J.Y. ROBERGE, P. SOUCY, Y.L. DORY et P. DESLONGCHAMPS. *Tetrahedron Lett.* 29, 1641 (1988).
28. L. BARRIAULT. Thèse de doctorat. Université de Sherbrooke (1997).
29. M. COUTURIER. Thèse de doctorat. Université de Sherbrooke (1997).
30. E.J. COREY et A. VENKATESWARLU. *J. Am. Chem. Soc.* 94, 6190 (1972).
31. S.V. LEY, J. NORMAN, W.P. GRIFFITH et S.P. MARSDEN. *Synthesis*, 639 (1994).

32. C. SPINO et N. TU, *Tetrahedron Lett.* 35, 3683 (1994).
33. (a) D.A. EVANS. *Aldrichimica Acta*, 15, 318 (1982).  
(b) D.A. EVANS, J. BARTOLI et T.L. SHIN. *J. Am. Chem. Soc.* 103, 2127 (1981).
34. M.E. JUNG et D.C. D'AMICO. *J. Am. Chem. Soc.* 115, 12208 (1993).
35. (a) R.M. HANSON et K.B. SHARPLESS. *J. Org. Chem.* 51, 1922 (1986).  
(b) C.H. BEHRENS et K.B. SHARPLESS. *Aldrichimica Acta*, 16, 67 (1983).
36. (a) A. BASHA, M. LIPTON et S.M. WEINREB. *Tetrahedron Lett.* 48, 4171 (1977).  
(b) J.I. LEVIN, U. TUROS et S.M. WEINREB. *Synth. Commun.* 12, 989 (1982).
37. D.A. EVANS, S.J. MILLER et M.D. ENNIS. *J. Org. Chem.* 58, 471 (1993).
38. K. TAKAI, K. NITTA et K. ULMOTA. *J. Am. Chem. Soc.* 108, 7408 (1986).
39. D.A. EVANS, H.P. NG et D.L. RIEGER. *J. Am. Chem. Soc.* 115, 11446 (1993).
40. P. MA, V.S. MARTIN, S. MESAMUNE, K.B. SHARPLESS et S.M. VITI, *J. Org. Chem.* 47, 1378 (1982).
41. J.M. FINAN et Y. KISHI. *Tetrahedron Lett.* 23, 2719 (1982).
42. S.M. VITI. *Tetrahedron Lett.* 23, 4541 (1982).
43. R.O. HUTCHINS, I.M. TAFFER et W. BURGOYNE. *J. Org. Chem.* 46, 5214 (1981).



44. L.A. PAQUETTE et A. LEONE-BAY. J. Am. Chem. Soc. 105, 7352 (1983).
45. J.R. SHAUDER et A. KRIEF. Tetrahedron Lett. 23, 4389 (1982).
46. M.A. UMBREIT et K.B. SHARPLESS. J. Am. Chem. Soc. 99, 5528 (1977).
47. D. BERUBEN, I. MARK, J.F. NORMANT et N. PLATZER. J. Org. Chem. 60, 2488 (1995).
48. (a) F.K. SHEFFY, J.P. GODSCHALX et J.K. STILLE. J. Am. Chem. Soc. 106, 4833 (1984).  
(b) J.K. STILLE et B.L. GROH. J. Am. Chem. Soc. 109, 813 (1987).